

Diplomarbeit

**Analyse anthropometrischer Faktoren (Körpergröße
und Körpergewicht) und des Nikotinabusus als
Prognosefaktoren des lokoregionären Prostatakarzinoms**

eingereicht von

Elena Behawy

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinik für Urologie / Medizinische Universität Graz

unter der Anleitung von

ao. Univ.-Prof. Dr. Augustin Herbert

und

Dr.med.univ. Mayrhofer Katrin

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, Juni 2016

Elena Behawy, e.h.

Danksagungen

Danken möchte ich in erster Linie bei Herrn Univ. Prof. Dr. med. Herbert Augustin für seine großartige Unterstützung während unserer Zusammenarbeit bedanken. Neben seiner unbeschreiblichen Geduld und seiner herausragenden fachlichen Expertise, machte seine freundliche angenehme Art ihn für mich zu einem großen Vorbild.

Ganz besonders bedanke ich mich auch bei Frau Dr. med. univ. Katrin Mayrhofer, die mir immer mit Rat und Tat beiseite stand und mich freundlich und unkompliziert bei jeder Art von Problem kompetent unterstützte.

Auch bei Herrn Dr. Fedor Daghofer, der mir bei der statistischen Auswertung der Daten behilflich war, möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Ein weiterer Dank gilt meinen Eltern Eva, Fritz und Ernst für ihre Unterstützung während des Studiums und den starken Rückhalt, den sie mir während der Diplomarbeit gaben.

Zuletzt möchte ich mich ganz herzlich bei Georg bedanken, durch dessen Motivation und ständigen Zuspruch diese Arbeit erst beendet werden konnte. Danke für deine geduldige Begleitung während dieser Zeit.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	I
Danksagungen	II
Abkürzungen und deren Erklärung	VI
Abbildungsverzeichnis	XII
Tabellenverzeichnis	XIII
Zusammenfassung	XIV
Abstract	XVI
1. Einleitung	1
1.1 Die Prostata	1
1.1.1 Anatomie und Lokalisation	1
1.1.1.1 Versorgung der Prostata	2
1.1.2 Histologie	3
1.1.3 Physiologie	5
1.2 Das Prostatakarzinom	6
1.2.1. Epidemiologie	6
1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren	8
1.2.2.1 Gesicherte Risikofaktoren	8
1.2.2.1.1 Alter	8
1.2.2.1.2 Genetische Veranlagung	9
1.2.2.1.3 Ethnische Herkunft	11
1.2.2.2 Potentielle Risikofaktoren	11
1.2.2.2.1 Molekularbiologische Veränderungen	11
1.2.2.2.2 Hormoneller Einfluss	12
1.2.2.2.2.1 Androgene	12
1.2.2.2.2.2 Östrogene	12
1.2.2.2.2.3 Leptin	13
1.2.2.2.3 Ernährung	13
1.2.2.2.3.1 Vitamin D	13
1.2.2.2.3.2 Selen	14
1.2.2.2.3.3 Kohlenhydrate	14
1.2.2.2.4 Inflammatorische Prozesse	15
1.2.2.2.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	15
1.2.2.2.6 Rauchen	15

1.2.2.2.7 Sexuelle Aktivität.....	17
1.2.2.2.8 Vasektomie	17
1.2.2.2.9 Körpergröße	17
1.2.2.2.10 Körpergewicht /Body Mass Index (BMI)	18
1.2.2.2.11 Mangel an körperlicher Aktivität	21
1.2.2.2.12 Fettstoffwechsel	21
1.3 Pathologie des Prostatakarzinoms	23
1.3.1 Mikroskopische Pathologie.....	23
1.3.1.1 PIN.....	23
1.3.1.2 Adenokarzinome	23
1.3.2 Tumorgrad und Gleason	24
1.3.3 Tumorstadien	25
1.3.3.1 Manifestationsstadien	25
1.3.3.2 TNM Klassifikation	26
1.3.4 Klinik.....	28
1.3.5 Screening und Früherkennung	28
1.3.5.1 Basisdiagnostik.....	29
1.3.5.1.1 Digital rektale Untersuchung (DRU)	29
1.3.5.1.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA).....	29
1.3.5.1.2.1 PSA-Dichte (PSAD).....	31
1.3.5.1.2.2 PSA-Kinetik: PSA-Velocity (PSAV).....	32
1.3.5.1.2.3 PSA-Ratio (%PSA).....	32
1.3.5.1.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)	32
1.3.5.1.3.1 Ultraschall-gezielte Stanzbiopsie	33
1.3.5.2 Ergänzende Untersuchungen	35
1.3.5.2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)	35
1.3.5.2.2 Szintigraphie	36
1.3.5.2.3 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und PET/CT	37
1.4 Therapie.....	38
1.4.1 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	39
1.4.1.1 Radikale Prostatektomie (RPE)	39
1.4.1.2 Strahlentherapie	41
1.4.1.2.1 Externe Strahlentherapie (EBRT).....	42
1.4.1.2.2 Protonentherapie.....	43
1.4.1.2.3 Brachytherapie (BT).....	44

1.4.1.2.3.1 LDR-Brachytherapie	44
1.4.1.2.3.2 HDR-Brachytherapie.....	45
1.4.1.3 Deferred Treatment	45
1.4.1.3.1 Aktive Surveillance (AS).....	45
1.4.1.3.2 Watchful waiting (WW).....	47
1.4.1.4 Experimentelle lokale Therapie des PC	48
1.4.1.4.1 Kryoablation	48
1.4.1.4.2 hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)	49
1.4.2 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms	49
1.4.2.1 Hormontherapie (Androgendeprivation).....	50
1.4.2.1.1 Operative und medikamentöse Kastration	50
1.4.2.1.1.1 Bilaterale Orchiektomie.....	50
1.4.2.1.1.2 GnRH-Agonisten	51
1.4.2.1.1.3 GnRH-Antagonisten.....	51
1.4.2.1.1.4 Östrogene.....	52
1.4.2.1.2 Antiandrogene.....	52
1.4.2.1.2.1 Antiandrogene Monotherapie	53
1.4.2.1.2.2. Maximale Androgenblockade (MAB)	53
1.4.3. Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms	54
1.4.4 Therapie des Biochemischen Rezidivs.....	57
1.4.4.1 Therapie des Biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie.....	57
1.4.4.2. Therapie des Biochemischen Rezidivs nach Strahlentherapie	58
2. Material und Methoden.....	59
2.1 Patienten.....	59
2.2 Methoden.....	59
2.3 Statistische Analyse.....	59
3. Ergebnisse	62
4. Diskussion	67
5. Literaturverzeichnis	76

Abkürzungen und deren Erklärung

%fPSA	PSA-Ratio
3D-CRT	3-Dimensional Conformal Radiation Therapy
A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
AS	Aktive Surveillance
BCR	biochemisches Rezidiv
BMI	Body Mass Index
BPH	benigne Prostatahyperplasie
BT	Brachytherapie
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
cm ³	Kubikzentimeter
CRPC	kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CT	Computertomographie

CYP 17	Cytochrom P450 17
DHT	Dihydrotestosteron
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DRU	digital rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
EBRT	External Beam Radiation Therapy
EDV	elektronische Datenverarbeitung
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
fPSA	freies PSA
FSH	follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
GS	Gleason-Score
HDL	High Density Lipoprotein
HDR-BT	High-Dose-Rate Brachytherapy
HGPIN	High-Grade prostatiche intraepitheliale Neoplasie

HIFU	High-Intensity Focused Ultrasound
HR	Hazard Ratio
IGF-1	Insulin-like Growth Factor
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy
IPSS	International Prostate Symptom Score
JÜR	Jahres-Überlebensrate
kg	Kilogramm
lat.	Lateinisch
LDL	Low Density Lipoprotein
LDR-BT	Low-Dose-Rate Brachytherapie
LGPIN	Low-Grade prostatische intraepitheliale Neoplasie
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
Lig.	Ligamenta
M.	Musculus
MAB	maximale Androgenblockade
MHz	Megahertz

mind.	mindestens
ml	Milliliter
m ²	Quadratmeter
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
mpMR	multiparametrische Magnetresonanz
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ng	Nanogramm
NII.	Noduli
Nn.	Nervi
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds-Ratio
PAP	Prostata-spezifische saure Phosphatase
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronenemissionstomographie

pH	pH-Wert
PIN	prostatistische intraepitheliale Neoplasie
PIRADS	Prostate Imaging-Reporting and Data System
PRAD	PSA Dichte
PRIAS	Prostate Cancer Research International Active Surveillance
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSAV	PSA Velocity
PY	Pack Years
R1	positiver Resektionsrand
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand
RNase	Ribonukleasen
RPE	radikal Prostatektomie
RR	Relatives Risiko
Rr.	Rami
SERCH	Shared Equal Access Regional Cancer Hospital
SPSS	Statistical Package of the Social Science
SRT	Salvage Radiation Therapy
sVCAM-1	soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1

Tab.	Tabelle
TNM	Tumor-Node-Metastasis
tPSA	Gesamt-PSA
TRUS	transrektaler Ultraschall
TURP	transurethrale Resektion der Prostata
USA	United States of America
V.	Vena
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Vv.	Venae
WW	Watchful Waiting
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
^{18}F -FDG	^{18}F -2-flour-2-desoxy-D-Glucose

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Topographie der Prostata.....	2
Abb. 2: Einteilung der Zonen nach McNeal	4
Abb. 3: Bösartige Neubildungen der Prostata im Zeitverlauf	7
Abb. 4: Mortalitätsrate weltweit.....	8
Abb. 5: Zusammenhang zwischen Rezidiv und A)Gesamt-Cholesterin, B) LDL, C) HDL und D) Triglyceride.....	22
Abb. 6: Die fünf pathohistologischen Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms nach dem modifizierten Gleason-Score von 2005.....	25

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Inzidenzraten in den unterschiedlichen Alterssegmenten	9
Tab. 2: Verteilung des Body Mass Index (BMI) in %	19
Tab. 3: Altersspezifische PSA-Werte	30
Tab. 4: PSA und Prostatakarzinom-Risiko	31
Tab. 5: Komplikationen der Prostatabiopsie.....	34
Tab. 6: Detektionsraten des mpMR in Prozent %	36
Tab. 7: Prognoseklassifikation nach D`Amico.....	39
Tab. 8: Komplikationen nach radikaler Prostatektomie	40
Tab. 9: Komplikationen der Kryotherapie	49
Tab. 10: Klinische Daten	63
Tab. 11: Pathologische Daten.....	64
Tab. 12: Univariate Analyse über Auswirkungen klinischer Faktoren auf die präoperative Risikostratifizierung nach D`Amico und auf den Gleason-Score des Prostatektomiepräparates	65
Tab. 13: Univariate Analyse über Auswirkungen klinischer Faktoren auf die präoperative Risikostratifizierung nach D`Amico und auf das Pathologische Stadium	66

Zusammenfassung

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit ist die Analyse anthropometrischer Faktoren wie Körpergröße und Körpergewicht, sowie des Nikotinabusus als mögliche Risikofaktoren des lokoregionären Prostatakarzinoms. Unter der Verwendung der Prostatadatenbank soll versucht werden mittels statistischer Analyse Erkenntnisse über die Auswirkungen anthropometrischer Faktoren und des Nikotinabusus auf Tumorcharakteristika (pT/ Gleason-Score des Prostatektomiepräparates) des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms zu gewinnen.

Methoden: Im Zeitraum von 11.01.2005 bis 11.09.2014 wurde an der Universitätsklinik für Urologie des Landeskrankenhauses Graz an 1151 Patienten eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Patienten mit einer vorangegangenen neoadjuvanten Therapie, mit fehlenden Angaben (T2) und T1a bzw. T1b bei der TUR-P wurden von der Studie ausgeschlossen. Zur Analyse wurde eine deskriptive Statistik und um einzelne Variablen zu vergleichen eine 2-faktorielle Varianzanalyse angewandt. Die Einflussfaktoren (Rauchen, BMI, Größe, Cholesterin, Triglyceride und Pack Years) wurden hinsichtlich der präoperativen Risikostratifizierung nach D`Amico und auf den Gleason-Score des Prostatektomiepräparates bzw. auf das pathologische Stadium untersucht.

Ergebnisse: Das mittlere Alter der 1151 Patienten betrug 61 Jahre. Sie wiesen einen PSA Wert von durchschnittlich 8 ng/ml auf. Der mittlere Cholesterin-Spiegel betrug 202,6 mg/dl, der des Triglycerid-Spiegels lag bei 148 mg/dl. Die durchschnittliche Größe der Patienten wurde mit 175 cm angegeben und im Mittel betrug der BMI-Wert 27,1. 818 Männer gaben an nicht, bzw. 284 Männer an zu rauchen. Im Mittel wurden 34,6 Pack Years berechnet. Die statistische Analyse der Faktoren Rauchen, BMI, Größe, Cholesterin, Triglyceride und Pack Years in Hinblick auf Tumorcharakteristika (pT/ Gleason-Score des Prostatektomiepräparates) konnte hingegen keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$) nachweisen.

Schlussfolgerung: In den vorliegenden Daten konnte kein Zusammenhang zwischen anthropometrischen Faktoren sowie Raucherstatus und dem Tumorverhalten nachgewiesen werden. Die oben genannten Einflüsse werden in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert. Daher bedarf es weiterer medizinischer Forschung um eine endgültige Aussage zu treffen.

Abstract

Objective: Aim of this study is the analysis of anthropometric factors such as height weight, and smoking as possible risk factors of localized prostate cancer. By using the prostate database and statistical analysis we examined the association between anthropometric factors and smoking on tumor characteristics (pT / Gleason-score) of localized prostate cancer.

Methods: Between January 11th, 2005, and February 9th, 2014, 1151 patients at the Department of Urology University hospital Graz underwent a radical prostatectomy. Patients with a previous neoadjuvant treatment, with missing information (T2) and T1a and T1b in the TURP were excluded from our study. For statistical analysis we used descriptive statistics and to compare individual variables a 2 - factorial analysis of variance was applied. The factors smoking, BMI, height, cholesterol, triglycerides and pack years were analysed towards their influence on the D`Amico preoperative risk stratification and the Gleason-score of the prostatectomy specimen or the pathological stage.

Results: The mean age of the 1.151 patients was 61 years. They had an average PSA level of 8 ng/ml, a cholesterol level of 202.6 mg/dl and a mean triglyceride level of 148 mg/dl. The average size of the patients were 175 cm and the middle BMI value was 27,1. 818 men didn't smoke, 284 patients were smokers. On average 34,6 pack years were calculated. Statistical analysis of the factors smoking, BMI, height, cholesterol, triglycerides and pack years in terms of tumor characteristics (pT / Gleason-score) showed no significant correlation ($p > 0.05$).

Conclusion: In our data we couldn't find an association between anthropometric factors as well as smoking and the tumor behavior. These factors are controversially discussed in the current literature. Therefore further medical research is required to make a final statement.

1. EINLEITUNG

1.1 Die Prostata

1.1.1 Anatomie und Lokalisation

Das Gewicht einer normalgroßen Prostata beträgt im Durchschnitt 18 g. Sie hat eine Länge und Dicke von je zwei, sowie eine Breite von vier cm, wobei ihre Größe mit zunehmendem Alter stark variieren kann. (1,2) In ihrer Form ähnelt sie einer Esskastanie (3).

Die Prostata liegt zwischen der Harnblase und dem Diaphragma urogenitalis und umfasst die Harnröhre ringförmig. Dabei ist die Basis der Prostata der Blase zugewandt und der Apex prostatae nach vorne unten gerichtet. (3)

Die Samenbläschen (lateinisch Glandula seminalis) liegen an der dorsalen Fläche der Harnblase und jeweils lateral des Samenleiters. Ihre Hinterfläche liegt am Rektum an und kann so in der digital rektalen Untersuchung (DRU) abgetastet werden. (3)

Die Vorderfläche der Prostata (lat. Facies anterior) richtet sich gegen die Symphyse und wird durch die Ligamenta (Lig.) puboprostatica und den Musculus (M.) puboprostaticus fixiert. Die Hinterfläche (lat. Facies posterior) grenzt an das Rektum. Durch das Septum rectoprostaticum wird die Prostata dorsal mit dem Rektum und kranial mit dem Blasengrund verbunden. (3)

Seitlich wird die Prostata durch den pubococcygealen Teil des M. levator ani gehalten und steht in direkter Verbindung mit der darüber liegenden Fascia endopelvina (1,3).

Unterhalb des Arcus tendineus fasciae pelvis trennen sich die Beckenfaszie und die Kapsel der Prostata. Im damit begrenzten Raum finden sich Fett- und Bindegewebe sowie der laterale Teil des dorsalen Venenkomplexes. (1)

Die Prostata wird von der Fascia prostatica bedeckt. An der Hinterfläche stellt sie einen Teil der Denonvilliers-Faszie dar. Ventral ist die Faszie sehr zart und fehlt sogar zwischen Blase und Prostata sowie am Apex. Kranial geht sie in die Fascia vesicalis und kaudal in die Fascia diaphragmatis pelvis superior über. (3)

Umgeben wird die unpaare Drüse von einer Kapsel, die posterior und lateral eine durchschnittliche Dicke von 0,5 mm aufweist. Diese Hülle besteht aus Kollagen,

Elastin und Muskel. (1) Sie unterteilt mit ihren Septen die Prostata in zwei Seitenlappen (lat. Lobus dexter et sinister) sowie einen Mittellappen (lat. Lobus medius). Die beiden Seitenlappen sind über den Isthmus prostatae miteinander verbunden. (3)

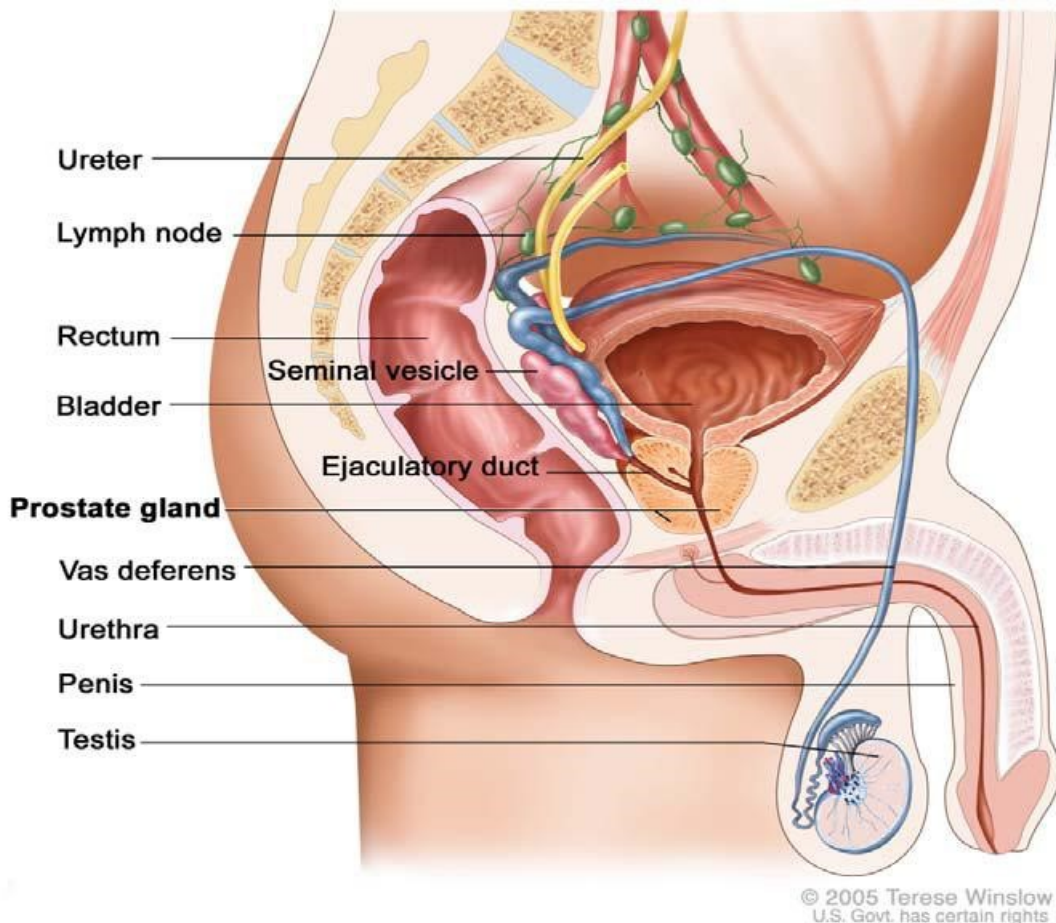


Abb. 1: Topographie der Prostata (4)

1.1.1.1 Versorgung der Prostata

Zu einem großen Teil erfolgt die arterielle Versorgung der Prostata über die A. iliaca interna durch die Arteria (A.) vesicalis inferior sowie die Rami (Rr.) prostatici der Arteriae (Aa.) rectalis media (3,5).

Der Abfluss erfolgt über den reich verzweigten Plexus venosus prostaticus, auch Plexus Santorini genannt, in den Plexus venosus vesicalis, in die Venae (Vv.) vesicalis und drainiert in die Vv. iliaca interna (2,3,5).

Die Lymphknotenstationen der Prostata sind die Noduli (Nll.) pre- et retrovesicales sowie die Nll. lymphatici iliaci externi und interni (2,3,5).

Die Innervation erfolgt über den Plexus prostaticus aus dem Plexus hypogastricus inferior. Die sympathische Versorgung aus den Nervi (Nn.) splanchnici lumbales ist den Segmenten L1 und L2 zuzuordnen, während die parasympathischen Fasern aus den Nn. splanchnici pelvici (S2 – S4) von weiter kaudal zur Prostata ziehen. (1,3,5)

1.1.2 Histologie

Das Parenchym der Prostata besteht aus Hauptdrüsen sowie mukösen und submukösen Drüsen. Die Hauptdrüsen enthalten 40 bis 50 tubuloalveoläre Einzeldrüsen. Diese münden am Samenhügel über 15 bis 30 Ausführungsgänge in den Sinus prostaticus, der eine urethrale Erweiterung im Inneren der Prostata darstellt. An dieser Stelle vollzieht die Urethra einen leichten Knick nach ventral und gliedert sich dadurch in einen proximalen und distalen Teil. (3,6)

Die geschlängelten Einzeldrüsen besitzen ein zwei- bis mehrreihiges prismatisches Epithel. Dabei sind die Endstücke in der Innenzone oft relativ eng und das Epithel bildet Auffaltungen. In der Außenzone verläuft das Epithel überwiegend glatt und die Endstücke sind im Vergleich zur Außenzone weit. Die periurethrale Mantelzone beinhaltet kleine Drüsen mit winzigen Endstücken. (6)

Abhängig vom Aktivitätszustand verändert sich die Epithelhöhe. In aktiven Drüsen bildet das prismatische Epithel meist unregelmäßige Falten, wobei das Epithel in wenig aktiven Drüsen sogar kubisch oder flach sein kann. Im Epithel befinden sich endokrine Einzelzellen, die überwiegend Serotonin produzieren. Die Gewebserneuerung geht von basal im Epithel gelegenen Stammzellen aus, die unter anderem das antiapoptotische Protein bcl2 exprimieren. (6)

Auf molekularer Ebene sind die Epithelzellen auch durch die Expression des Androgenrezeptors gekennzeichnet (6).

Sogenannte Prostatasteine, die aus eingedicktem Drüsensekret bestehen, finden sich gelegentlich als kleine eosinophile Körper mit konzentrischer Schichtungsstruktur in den Drüsenalveolen (3,6).

Das Bindegewebsgerüst beinhaltet einen hohen Gehalt an glatten Muskelzellen. Diese ergeben dann die feste Konsistenz der Prostata. Des Weiteren reichen aus dem Sphinkterapparat der Harnblase zusätzliche Muskelfasern entlang der Urethra bis in die Prostata hinein. (6)

In einer 25 Jahre umspannenden Reihe von Publikationen verfeinerte der Pathologe John E. McNeal, die anatomische Ansicht und Terminologie der menschlichen Prostata. Laut McNeal können demnach vier Zonen unterschieden werden.

Die zentrale Zone wurde als vertikaler Keil lateral der Ductus ejaculatorii beschrieben, wobei die darin liegenden Acini rund ein Viertel des Drüsenvolumens darstellen.

Die periphere Zone befindet sich posterolateral und in direkter Nähe zum Rektum. Diese Zone beinhaltet fast 80 Prozent des Volumens und ist zu 80 Prozent Ursprung des Prostatakarzinoms (PCa).

Die Transitionalzone, die die Urethra umgibt, macht circa fünf % des gesunden Prostatavolumens aus. Dieser Bereich kann sich im Laufe des Lebens zunehmend vergrößern und spielt eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der benignen Prostatahyperplasie (BPH).

Die vierte Zone, das anteriore fibromuskuläre Stroma, beschreibt ein Gewebe ohne Drüsen, jedoch mit viel Muskelgewebe. Dieser Zone konnte keine wesentliche Bedeutung für die prostatistische Funktion oder deren Pathologie zugeordnet werden.

(7,8)

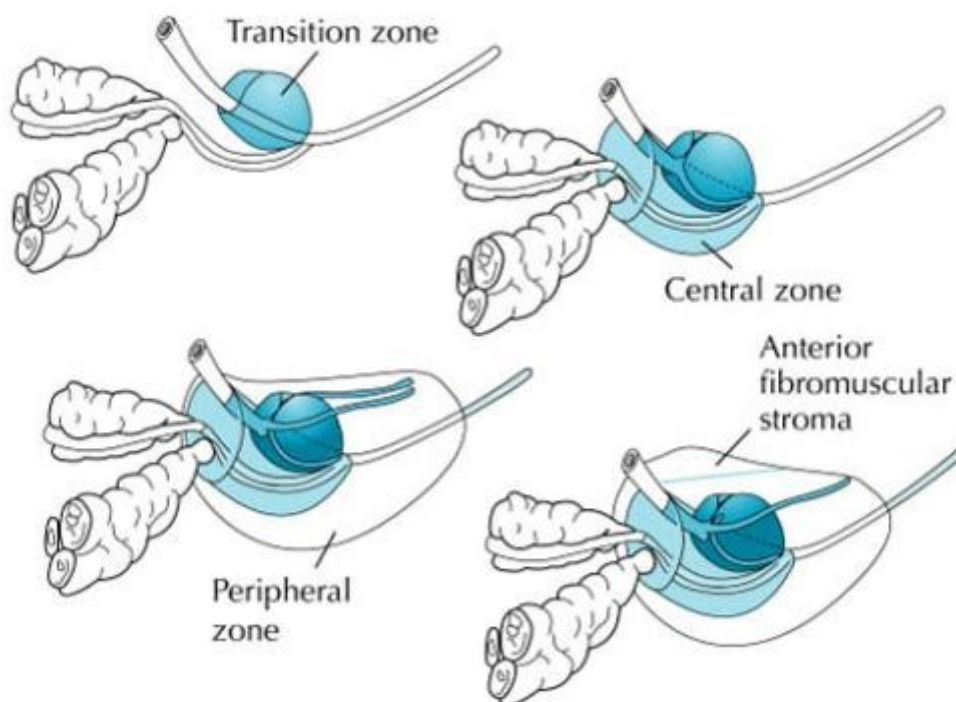


Abb. 2: Einteilung der Zonen nach McNeal (9)

1.1.3 Physiologie

Die Prostata wird, genauso wie anderes geschlechterspezifisches Zellgewebe, in ihrer Entwicklung und Funktion durch die kontinuierliche Präsenz verschiedener Hormone und Wachstumsfaktoren beeinflusst (1).

Das in den Leydig-Zellen der Hoden produzierte Testosteron wird in der Prostata durch die 5- α -Reduktase irreversibel in das aktivere Androgen Dihydrotestosteron (DHT) konvertiert. In dieser Form ist es als maßgebliches Androgen sowohl für das Wachstum, die Differenzierung als auch für die Funktion der Prostata verantwortlich.

(1)

Die zentrale Regulation von Testosteron erfolgt durch das vom Hypothalamus freigesetzte Gonadotropin releasing hormone (GnRH). Dieses Hormon stimuliert in der Hypophyse unter anderem die Freisetzung des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH). LH wirkt direkt auf die Leydig-Zellen in den Hoden und stimuliert die Steroidsynthese und Testosteronfreisetzung. (1)

Eine der Hauptaufgaben der Prostata ist die Sekretbildung. Das Sekret hat ein milchig trübes Aussehen, eine dünnflüssige Konsistenz und besitzt einen pH Wert von 6,4. Durchschnittlich 20 % des Samenvolumens werden von der Prostata produziert. (10)

Zu den Bestandteilen des Ejakulats zählen unter anderem Zitronensäure als Puffer sowie Spermidin und Spermin, das die DNA der Spermien schützt. Des Weiteren verleiht Spermin dem Ejakulat seinen charakteristischen Geruch. Zusätzlich befinden sich im Sekret Zink, prostataspezifisches Antigen (PSA), Prostaglandine, Immunglobuline, Proteasen und Phosphatasen. Zink beeinflusst den Testosteronmetabolismus der Prostata. PSA verdünnflüssigt den männlichen Samen und Prostaglandine sind für die Uterusstimulation wichtig. (1,10,11)

Des Weiteren fungiert die Prostata als Schaltstelle für Harn- und Samenwege. Dabei verschließt die vesikale und prostatistische Muskulatur die Ausführungsgänge der Prostatadrüsen sowie die Ductus ejaculatorii um ein Eindringen des Urins zu verhindern. Die Miktion erfolgt dabei unter parasymphathischer Aktivität, wohingegen der Sympathikus zur Erschlaffung des Harnblasenhalses und zur Verringerung des Auslasswiderstandes führt. Während der Emission werden verschiedene Muskeln sympathisch aktiviert. Dabei werden die Spermien durch den Samenleiter gepresst und die Samenblase entleert ihr Sekret in die von der Prostata umschlossene

Harnröhre. Die Muskulatur der Prostata und des Blasenhalses sorgen dabei dafür, dass die nun miteinander vermischten Flüssigkeiten nicht in die Blase gelangen und verhindern somit eine retrograde Ejakulation. (10,11)

1.2 Das Prostatakarzinom

1.2.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom gilt als der fünft häufigste Tumor weltweit, wobei beinahe zwei Viertel aller diagnostizierten Fälle in entwickelten Ländern auftreten. Dieser Unterschied wird unter anderem durch die verbreitetere PSA-Testung und die vermehrt durchgeführten Biopsien erklärt. Ebenso scheint die unterschiedliche Verfügbarkeit der Behandlungsmethoden einen großen Einfluss auf die Epidemiologie der Krankheit zu haben. So zeigt sich im Jahr 2012 die höchste Inzidenzrate von 111,6 pro 100.000 in Australien und Neuseeland. Die niedrigste altersstandardisierte Inzidenz weist Süd-Zentral Asien mit 4,5 von 100.000 auf. (12,13)

In Europa ist das Prostatakarzinom der häufigste maligne Tumor bei Männern unter 70 Jahren. Die Inzidenz war im Jahr 2008 in Nord- und Westeuropa am höchsten (200 pro 100.000), wobei ein kontinuierlicher Anstieg der Rate in Ost und Südeuropa zu erkennen war. Durch verbesserte Therapiemöglichkeiten stieg die 5-Jahres-Überlebensrate (JÜR) von 73,4 % (1999-2001) auf 83,4 % (2005-2007) an. (14)

In Österreich ist das Prostatakarzinom mit ca. 24 % die häufigste Krebserkrankung bei Männern. Wie in Abbildung 3 ersichtlich, lag die Neuerkrankungsrate 2012 bei rund 65 pro 100.000 Männern, die Mortalitätsrate bei ca. 13 von 100.000. Im Vergleich zu 2001 sanken sowohl die Inzidenz um etwa 27 % als auch die Sterberate um ca. 30 %. Im Jahr 2011 erkrankten 4800 Männer an einem Prostatakarzinom, wobei 1.146 an der Erkrankung starben. (15)

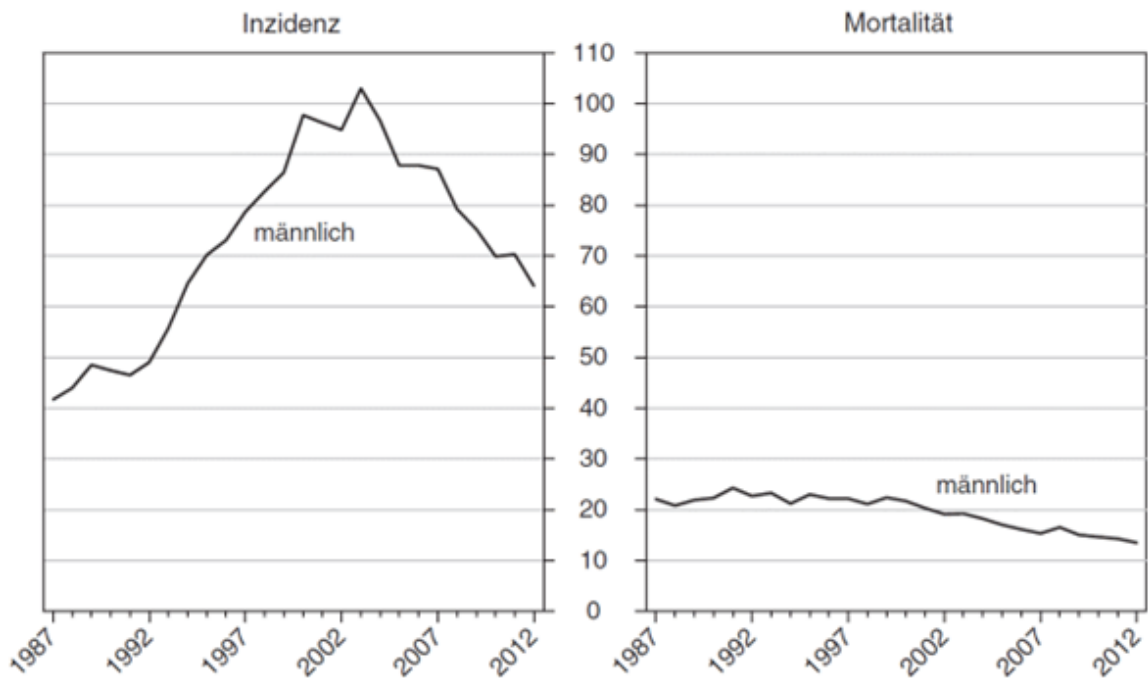


Abb. 3: Bösartige Neubildungen der Prostata im Zeitverlauf (altersstandardisierte Raten auf 100.000 Personen) (16)

Da die PSA-Testung einen größeren Effekt auf die Inzidenz als auf die Mortalität hat, änderte sich die Sterblichkeitsrate im Vergleich zur Inzidenzrate nur unwesentlich. Abb. 4 zeigt zudem eine deutlich erhöhte Mortalitätsrate in der schwarzen Bevölkerung gegenüber Asien und Europa. Auf die möglichen Ursachen wird in Kapitel 1.2.2.1.3 eingegangen. (12)

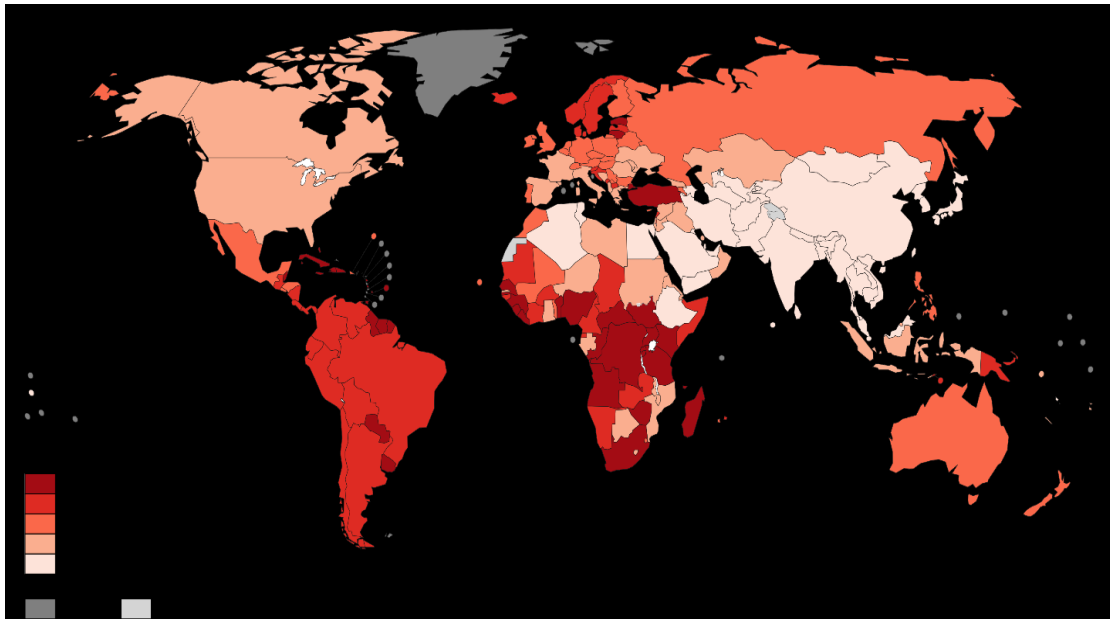


Abb. 4: Mortalitätsrate weltweit (Altersstandardisierte Raten auf 100.000) (17)

1.2.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die Faktoren, die die Entstehung eines Prostatakarzinoms beeinflussen, sind bis heute noch Großteils unbekannt. Nur für wenige Risikofaktoren, wie höheres Alter, ethnische Herkunft und genetische Veranlagung, konnte bisher ein wissenschaftlicher Nachweis erbracht werden. (14)

1.2.2.1 Gesicherte Risikofaktoren

1.2.2.1.1 Alter

Der Häufigkeitsgipfel der Erkrankung liegt zwischen 70 und 74 Jahren. Etwa 85 % der Prostatakarzinome werden nach dem 65. Lebensjahr diagnostiziert. Männer, die vor ihrem 50. Lebensjahr die Diagnose Prostatakarzinom erhalten, stellen einen Anteil von weniger als 0,1 % aller Patienten dar. (1)

In Tabelle 1 sind die für Deutschland erfassten Inzidenzraten in den unterschiedlichen Alterssegmenten dargestellt.

ALTERSSEGMENT	INZIDENZRATE (PRO 100.000)
45 – 49	4,1
50 – 54	19,3
70 – 74	487,6
80 – 83	949,5

Tab. 1: Inzidenzraten in den unterschiedlichen Alterssegmenten (2)

Die Verdoppelung der Inzidenz der 50 bis 59 Jährigen in den Jahren von 1989 bis 1992 basiert auf der Einführung des PSA basierten Screenings (1).

1.2.2.1.2 Genetische Veranlagung

Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass sowohl eine familiäre Komponente als auch der individuelle genetische Hintergrund eine Rolle in der Entstehung des Prostatakarzinoms spielen. Die ersten diesbezüglichen Untersuchungen wurden in den 60er Jahren durchgeführt und mittlerweile durch Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien bestätigt. (1)

Bis 2004 wurden acht mögliche Prädispositionsgene beschrieben: Ribonuklease (RNase) L/HPC1, ELAC2/HPC2, SR-A/MSR1, CHEK2, BRCA2, PON1, OGG1 und MIC1. Einige weiter, wie PCAP und CAPB wurden ebenso untersucht jedoch nicht bestätigt. (1)

So steigt das Risiko mit der Anzahl der betroffenen Verwandten, in Abhängigkeit des Verwandtschaftsgrades und des Alters in dem die Krankheit aufgetreten ist. (1,18) Für einen Patienten mit Verwandten 1. oder 2. Grades, die an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, besteht ein 2 bis 3-fach erhöhtes Risiko ebenfalls an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Zudem tritt die Krankheit bei familiär gehäuften Prostatakarzinomen ca. 10 bis 20 Jahre früher auf. (1,2)

Ein besonders hohes Risiko haben Verwandte ersten Grades von Patienten mit einem High-Grade Prostatakarzinom. Diese haben eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit ebenfalls an einem High-Grade Tumor zu erkranken. Auch bei

weniger aggressiven Prostatakarzinomen konnte eine familiäre Häufung nachgewiesen werden. (19)

Die Hazard Ratio (HR) bezeichnet die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Ereignisses in einer gewissen Zeitspanne und ist nicht mit dem relativen Risiko (RR) gleichzusetzen. Aktuelle Studien zeigten eine altersspezifische HR von 2,1 für Männer mit einem betroffenen Vater. Wenn drei Brüder eines Mannes an einem Prostatakarzinom erkrankten, stieg die HR auf 17,7. Die höchste HR von 23 zeigte sich bei Männern mit drei vor dem 60. Lebensjahr erkrankten Brüdern. (18,20,21)

Das Prostatakarzinom kann in drei Phänotypen unterteilt werden:

Der sporadische Typ (ca. 85 %) tritt bei Männern mit einer negativen Familienanamnese auf (1).

Der familiäre Typ tritt zusammen mit dem hereditären Typ mit einer Wahrscheinlichkeit von 15 % auf und wird durch das Auftreten von einem oder mehreren betroffenen Familienmitgliedern definiert (1).

Um die Kriterien eines hereditären Phänotyps zu erfüllen, müssen entweder drei oder mehrere Familienmitglieder betroffen sein (1).

Das hereditäre Prostatakarzinom wird im Durchschnitt sechs bis sieben Jahre früher als das sporadische Karzinom diagnostiziert. Obwohl zwischen den Phänotypen keine wesentlichen klinischen Unterschiede bestehen, scheint das hereditäre Prostatakarzinom wesentlich aggressiver zu sein: 75 % der betroffenen Männern sterben daran, falls sie nicht früh diagnostiziert und therapiert werden. (22) Hier scheint die Früherkennung im Gegensatz zum sporadischen Typ einen wesentlichen Einfluss auf die Mortalität zu nehmen.

Daher sollen durch eine genaue Familienanamnese betroffene Familien identifiziert werden, um eine Früherkennung und eine damit entsprechende Therapie zu ermöglichen (19).

Auch das autosomal dominant vererbte Lynch-Syndrom, das zu einem vermehrten Auftreten von Kolonkarzinomen führt, ist mit einem doppelt so hohen Risiko für ein Prostatakarzinom assoziiert (23).

1.2.2.1.3 Ethnische Herkunft

Die ethnische Herkunft scheint einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten und den Verlauf des Prostatakarzinoms zu nehmen. Prostatakrebs tritt gehäuft bei afroamerikanischen Männern, in der Karibik lebenden Männer afrikanischer Abstammung und bei Männern aus West- und Osteuropa auf. Die Mortalität unter Afroamerikanern ist im Vergleich zu Kaukasiern doppelt so hoch. Seltener tritt der Tumor bei Amerikanern mit asiatischer Abstammung und bei lateinamerikanischen Männern auf. Die Gründe für diese Unterschiede in der Herkunft sind bis dato noch unklar. (1,24,25)

Powell et al. analysierten den Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines fortgeschrittenen Karzinoms in der schwarzen und dem in der weißen Bevölkerung. Sie konnten dabei nachweisen, dass das fortgeschrittene Prostatakarzinom vier Mal häufiger bei schwarzen Männern auftrat. Zudem erkannten sie, dass das Karzinom in dieser Bevölkerung schneller wuchs und/oder früher in eine aggressivere Form überging. (26)

Diese Differenz könnte mit unterschiedlichem Zugang zur Gesundheitsversorgung (exogene reflektieren Faktoren), in unterschiedlichen Entscheidungsfindungsprozessen, ob eine Ärztin oder ein Arzt aufzusuchen oder eine Nachsorge erforderlich ist, mit der Exposition gegenüber Umweltfaktoren sowie diätischen (exogene Faktoren) und genetischen Unterschieden (endogene Faktoren) zusammenhängen. (1,27)

Jedoch blieb auch nach der Eliminierung sozioökonomischer Ursachen die Mortalitätsrate in der schwarzen Bevölkerung erhöht (28).

1.2.2.2 Potentielle Risikofaktoren

1.2.2.2.1 Molekularbiologische Veränderungen

Die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist in der Mehrzahl der Fälle nicht durch die Vererbung einzelner Gene mit hoher Penetranz, sondern eher durch eine Kombination mehrerer genetischer Polymorphismen bedingt. Tumorsuppressorgene wie p53 und p27, epigenetische Veränderung wie Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Methylierung, Translokationen auf Chromosom 8q

oder Genauslösungen auf Chromosom 8p sind einige der beschriebenen molekularbiologischen Veränderungen die zur Tumorentstehung beitragen können. Des Weiteren wurde in Tumoren der Prostata unter anderem Veränderungen der Extrazellulärmatrix, eine hochregulierte Angiogenese, Abweichungen bezüglich des Vascular Endothelial Growth Factors (VEGF), des Epidermal Growth Factor Receptors (EGFR), des Insulin-like Growth Factors (IGF-1) und des Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1s (sVCAM-1) beobachtet. (29)

1.2.2.2.2 Hormoneller Einfluss

1.2.2.2.2.1 Androgene

Das Hauptandrogen bei Männern ist Testosteron (27).

Androgene beeinflussen die Entwicklung, Reifung und Aufrechterhaltung der Prostata, sowie die Proliferation und die Differenzierung des luminalen Epithels (1). Eine über mehrere Jahrzehnte andauernde erhöhte Konzentrationen von Testosteron und dessen biologisch wirksameren Metaboliten Dihydrotestosteron, kann das Risiko für Prostatakrebs erhöhen (27).

Die Progression eines Prostatatumors von einer subklinischen zu einer klinisch relevanten Form könnte durch einen unterschiedlichen Hormonspiegel beeinflusst werden. Daher wird Testosteron weniger als präkanzerogen, sondern vielmehr als Tumorpromotor bei bereits wachsenden Tumoren gesehen. (27,29)

Fehlendes Testosteron führt zu einer deutlichen Verlangsamung des Krankheitsverlaufes (zum Beispiel. in der Therapie bei der hormonellen Kastration) beziehungsweise (bzw.) kann das Auftreten eines Prostatakarzinoms verhindern (zum Beispiel (z.B.) bei Eunuchen) (29).

Eine eindeutige Assoziation zwischen erhöhtem Testosteron-Spiegel und einem erhöhten Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, konnte jedoch bisher noch nicht nachgewiesen werden (30).

1.2.2.2.2.2 Östrogene

Die Rolle der weiblichen Hormone bei der Entstehung des Prostatakarzinoms ist unklar. Serum-Östrogen und freies Östradiol-17 sind bei jungen schwarzen Männern in Gegensatz zu Kaukasiern erhöht, während japanische Männer einen

niedrigeren freien Östradiol-17-Spiegel im Vergleich zu gleichaltrigen weißen Männern haben. Die Inzidenz bei Männern mit Leberzirrhose, ein Zustand mit erhöhtem Östrogen- und verringertem Testosteronspiegel, scheint niedriger zu sein. (27)

Östrogene könnten zudem durch Hemmung der Proliferation im Prostataepithel protektiv wirken (1).

1.2.2.2.3 Leptin

Das Peptidhormon Leptin, das von Adipozyten produziert wird, steuert unter anderem das Körpergewicht. Es konnte nachgewiesen werden, dass androgen-unabhängigen Prostatakarzinomzelllinien wie DU145 und PC-3 zur Proliferation unter Leptin-Einfluss stimuliert werden. Eine Studie konnte zudem zeigen, dass Patienten mit Prostatakarzinom eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen einen Polymorphismus, der zu einer erhöhten Leptin-Expression führt, in sich tragen, als die Kontrollgruppe. (1,31)

1.2.2.2.3 Ernährung

1.2.2.2.3.1 Vitamin D

Menschliche Prostatazellen enthalten Rezeptoren für Calcitriol, die aktive Form von Vitamin D. Prostatakrebszellen reagieren auf Calcitriol mit einem Anstieg der Differenzierung und Apoptose und einem Abfall der Proliferation, Invasivität und Metastasierung. Vitamin-D-Präparate können daher unterstützend bzw. als Zweitlinientherapie bei Versagen einer Androgendeprivation eingesetzt werden. (32) Männer aus nördlichen Ländern mit geringerer Sonnenlichtexposition haben ein erhöhtes Risiko an einem Prostatakarzinom zu sterben. Des Weiteren erkannte man, dass Prostatakarzinome häufiger bei älteren Männern mit Vitamin D Mangel auftraten. Schwarze, deren Haut ultraviolette Strahlung zu einem großen Teil abblockt und dadurch die Aktivierung von Vitamin D verhindert, haben das höchste Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken. (1)

Im Gegensatz dazu scheint eine Vitamin D-reiche Diät vor einem Prostatakarzinom zu schützen. In Japan, wo viel Vitamin D-haltiger Fisch konsumiert wird, ist die Inzidenz für das Prostatakarzinom erheblich niedriger. (1)

Kalziumreiche Ernährung ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko an Prostatakrebs zu erkranken assoziiert. Jedoch kann nur eine sehr hohe Kalziumzufuhr, über die Maßen der Tagesempfehlung hinaus, das Risiko geringfügig erhöhen. (1,33)

1.2.2.2.3.2 Selen

Durch seine antioxidative Wirkung, der Verbesserung der Immunfunktion, der Induktion von Apoptose und der Verringerung der Zellproliferation wird Selen ein protektiver Effekt zugeschrieben (29). Jedoch konnten in anderen Studien Hinweise gefunden werden, dass Männer, die Selen und Vitamin E substituieren, eine höhere Inzidenz an Diabetes und Prostatakarzinom hatten (34).

1.2.2.2.3.3 Kohlenhydrate

Angesichts der möglichen Rolle von Insulin in der Wachstumsförderung der Tumorgenese, wird angenommen, die Fortschreitung eines Tumors könnte durch Hemmung oder Reduktion des Insulins verlangsamt werden. Bis dato wurden jedoch diesbezüglich noch keine Studien am Menschen publiziert. (35,36)

Metformin ist das Medikament der Wahl zur Behandlung von Diabetes Typ 2, indem es die interhepatische Glukoseproduktion hemmt. Präklinische Studien haben gezeigt, dass Metformin das Tumorzellwachstum sowohl in vitro als auch in vivo hemmen kann. (37) So wurde in einer Fall Kontroll-Studie bei Männern, die in Behandlung mit Meformin waren, eine signifikante Reduktion des relativen Risikos an einem Prostatakarzinom zu erkranken beobachtet (38). Obwohl Studien nahe legen, dass bestimmte Nährstoffe von Nutzen sein könnten, verursacht die Heterogenität der Studien Schwierigkeiten in den Aussagen bezüglich einer einheitlichen Richtlinie (35).

In den vorliegenden Untersuchungen scheinen Diäten, die wenig einfach raffinierte Kohlenhydrate und gesättigte Fette beinhalten, reich an mageren Proteinen und buntem Obst und Gemüse sind, sowie einen moderaten Verbrauch von Kalorien vorschlagen, am vielversprechendsten hinsichtlich ihrer tumorpräventiven Wirkung zu sein (35). Der gewohnheitsmäßige Konsum gut durchgebratenen Fleisch und vermehrten Kalziumverbrauch geht ebenso mit einem erhöhten Risiko einher (39).

1.2.2.2.4 Inflammatorische Prozesse

Aufgrund der direkten Verbindung der proximalen Urethra mit der Prostata wären virale Entzündungen der Harnröhre für die Entstehung des Prostatakarzinoms denkbar. Ein Zusammenhang konnte in Studien bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. (2)

Entzündungen könnten durch Zell- und Genomschädigungen, durch Induktion, oder durch Förderung der Zellreplikation, Angiogenese und Gewebereparatur einen Einfluss in der Pathogenese von Krebserkrankungen haben (40).

In Bezug auf das Prostatakarzinom haben einige Studien gezeigt, dass es einen signifikanten Anstieg des relativen Risikos von Prostatakrebs bei Männern mit Prostatitis gibt (41–43). Jedoch erhielten Patienten mit Prostatitiden mehr Nachsorgeuntersuchungen, wodurch die Männer früh diagnostiziert werden konnten. Hier könnte ein Detection Bias vorliegen. (42,44)

Des Weiteren wurde eine Assoziation zwischen sexuell übertragbaren Krankheiten, wie Syphilis und Gonorrhoe und der Entstehung eines Prostatakarzinoms nachgewiesen (45,46).

Es gibt Hinweise, dass die Einnahme von nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR's), wie Aspirin, das Risiko für ein Prostatakarzinom senkt (29). Eine tägliche Einnahme von Aspirin über einen längeren Zeitraum hinweg wurde mit einer 20 % niedrigeren Inzidenz eines Prostatakarzinoms assoziiert (47).

1.2.2.2.5 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Basierend auf den aktuellen Ergebnissen konnte keine Assoziation zwischen dem Metabolischen Syndrom und dem Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms gefunden werden. Jedoch wurde ein Zusammenhang zwischen Männer mit einem Metabolischen Syndrom und dem Auftreten vermehrter High-Grade Karzinome erkannt. Ebenso ließ sich ein erhöhtes Risiko für eine schnellere Progression nach einer radikalen Prostatektomie (RPE) nachweisen. (48)

1.2.2.2.6 Rauchen

Rauchen ist die wichtigste vermeidbare Ursache von Morbidität und Mortalität in Amerika. Obwohl Rauchen als Risikofaktor für die Entstehung vieler

Tumorerkrankungen als bewiesen gilt, ist der Einfluss für das Auftreten eines Prostatakarzinoms bisher noch unklar. (49)

Die Datenlage der letzten Jahre lässt auf eine erhöhte Inzidenz und Mortalitätsrate für Prostatakarzinom-Patienten, die rauchen, schließen (50,51). So beobachtete eine Studie einen Zusammenhang zwischen Rauchen und einer Erhöhung der Sterberate um 34 % (52). Männer, die mindestens (mind.) 40 Jahre rauchen, haben ein 2,6-fach erhöhtes Risiko ein Prostatakarzinom zu entwickeln, als Nichtraucher (51).

Männer, die vor mehr als 10 Jahren vor Diagnosestellung eines Prostatakarzinoms mit dem Rauchen aufgehört hatten, konnten ein beinahe gleich hohes Mortalitäts- und Rezidivrisiko aufweisen wie Nichtraucher. Bei Patienten mit einer kürzer als 10 Jahre anhaltenden Nikotinkarenz, zeigte sich ein fast äquivalent hohes Rezidivrisiko wie bei aktiven Rauchern. Das Mortalitätsrisiko war gleich dem der Nichtraucher. (53)

In einer Arbeit von Chan et al. konnten zudem Hinweise gefunden werden, dass Nikotinabusus die Aggressivität eines Tumors sowie die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs erhöht (54). In einer weiteren Studie wurde eine signifikante Erhöhung des Tumolvolumens und des Volumens der High-Grade Tumoren bei Rauchern beschrieben (55).

Rauchen scheint auch einen Einfluss auf den PSA-Wert zu nehmen. Die Arbeitsgruppe um Gelmann et al. konnte in einer Studie bei Rauchern eine Verminderung des PSA-Wertes nachweisen (56). In einer anderen Untersuchung war bei aktiven Rauchern das Gesamt-PSA (tPSA) um 7,9 %, bei Ex-Rauchern sogar um 12,2 % im Vergleich zu Nichtrauchern erniedrigt (57).

In mehreren Arbeiten konnte bei Patienten nach einer radikalen Prostatektomie, Rauchen mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko, mit einem höheren Rezidivrisiko, einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC) und einer Erhöhung der Mortalität assoziiert werden (49,55,58).

Diesen Ergebnissen widersprechen andere Studien, in denen ein gleichbleibendes Risiko oder sogar eine Verringerung des Risikos bei Ex- und aktiven Rauchern gefunden wurde (59). In einer Arbeit von Lotufo et al. konnte kein Zusammenhang

zwischen der Anzahl der Zigaretten, der Pack Years (PY)¹, der Dauer des Rauchens mit der Inzidenz und der Mortalität des Prostatakarzinoms nachgewiesen werden (60).

Zusammenfassend scheint aufgrund der aktuellen Datenlage eine nachhaltige Nikotinkarenz einen positiven Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf des Prostatakarzinoms zu nehmen.

1.2.2.2.7 Sexuelle Aktivität

Welche Rolle das Ausmaß der sexuellen Aktivität in der Pathogenese des Prostatakarzinoms spielt ist bis dato noch unklar (1).

Obwohl die Anzahl der Sexualpartner und die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs keine Aussage über das Risiko für Prostatakarzinom zuließen, konnten in einer Studie Hinweise gefunden werden, dass frühe Kopulation, vor dem 17. Lebensjahr, das Risiko erhöhen könnte. Wohingegen in einer anderen Arbeit bei Männern, die im Alter von 20 bis 40 Jahren 21 Mal oder öfter im Monat ejakulierten, ein positiver Effekt vermutete wurde. (51,61)

1.2.2.2.8 Vasektomie

Eine Vasektomie könnte die Entstehung eines Prostatakarzinoms begünstigen. In einer Studie von Honda et al. wurde ein geringfügig erhöhtes Risiko für vasktomisierte Männer diskutiert (51).

In einer Metaanalyse der Arbeitsgruppe um Dennis et al. konnte eine Erhöhung des Gesamtrisikos von 1,37 errechnet werden (45).

1.2.2.2.9 Körpergröße

Obwohl das Prostatakarzinom eine Krankheit ist, die vorwiegend bei älteren Männern auftritt, könnte das Wachstum in der Kindheit einen bedeutenden Einfluss auf das Risiko des Prostatakarzinoms haben (62).

¹ Pack Years = Konsumierte Zigarettenpackungen pro Tag multipliziert mit der Anzahl der Jahre in denen geraucht wurde.

Eine Studie zeigte, dass das Risiko an einem Prostatakarzinom zu sterben sich mit einer Steigerung um je 2 Inches (ca. 5 cm) um 15 % erhöht (63).

Des Weiteren konnte in mehreren anderen Arbeiten ein erhöhtes Risiko für Männer mit vermehrter Körpergröße festgestellt werden (64–69). In der Arbeitsgruppe um Andersson et al. wurde ebenso eine erhöhte Inzidenz beobachtet (70).

In einer norwegischen Studie konnte außerdem ein erhöhtes Risiko zwischen dem Auftreten des Prostatakarzinoms und einer besonders großen Geburtslänge (über 53 cm) entdeckt werden. Hinzukommend wurde eine verstärkte Beziehung zwischen Patienten mit erhöhter Geburtslänge und Geburtsgewicht und einem metastasierenden Prostatakarzinom beschrieben. (71)

Diesen Erkenntnissen widersprach eine Studie im Jahre 2000, wohingegen kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Prostatakarzinoms und einer vermehrten Körpergröße gefunden werden konnte (72).

Der plausibelste biologische Mechanismus für die Assoziation zwischen Körpergröße und einem Prostatakarzinom könnte in der Beeinflussung des Insulin-like Growth Factors (IGF-I) in der Kindheit liegen. IGF-I spielt eine wichtige Rolle in der Regulation des postnatalen Wachstums. Es gibt Hinweise, dass durch diätische Manipulationen die IGF-I Werte in der Kindheit beeinflusst werden können. (69) So scheint ein späterer Wachstumsschub in der Pubertät protektiv auf das Prostatakarzinom zu wirken (62). Auch scheint der Zeitpunkt der Pubertät ausschlaggebend für das Risiko zu sein (68).

Zusammenfassend stellt die Körpergröße für sich allein womöglich keinen Risikofaktor dar. Aufgrund der Assoziation zwischen Größe und sozioökonomischen Faktoren wie eine Nahrungskarenz während der Kindheit kann dadurch das Wachstums und somit das Risiko für ein Prostatakarzinom beeinflusst werden. (66)

1.2.2.2.10 Körpergewicht /Body Mass Index (BMI)

Obwohl für zahlreiche Tumorentitäten, wie Mamma- und Colonkarzinome eine Assoziation zwischen Körpergewicht und dem Auftreten eines Tumors nachgewiesen werden konnte, ist der Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Inzidenz des Prostatakarzinoms noch unklar (73).

In Österreich ist in der Altersgruppe der 15 bis 29 Jährigen beinahe jeder Dritte entweder übergewichtig (BMI 25-30, ca. 25 %) oder adipös (BMI > 30, ca. 9 %). Am häufigsten sind Männer im Alter von 60 bis 74 Jahren betroffen (47% bzw. 22%). Ab 75 Jahren zeigt sich ein Rückgang der Prävalenz. (74)

Wie in Tab. 2 ersichtlich, sank das Übergewicht bei Männern von 43,4 % im Jahr 2006/2007 auf 39,5 % im Jahr 2014. Der Anteil der adipösen Männer stieg hingegen von 12,4 % (2006/2007) auf 15,7 % (2014). (75)

BMI	2006/07 (%)	2014 (%)
UNTERGEWICHT (<18,5)	1,4	1,3
NORMALGEWICHT (18,5 – <25)	42,8	43,6
ÜBERGEWICHT (25 – <30)	43,4	39,5
ADIPOSITAS (>30)	12,4	15,7

Tab. 2: Verteilung des Body Mass Index (BMI) in % (altersstandardisiert) (75)

Eine Meta-Analyse zeigte einen positiven Zusammenhang zwischen Adipositas und der Inzidenz (65,76).

Jedoch sind die Ergebnisse in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich, denn Baillargeon et al. konnte keine Assoziation zwischen Adipositas und dem Prostatakarzinom feststellen (77).

Wiederum andere Arbeiten sehen in der Fettleibigkeit einen Risikofaktor (64,70,78) wohingegen in zwei Studien Adipositas sogar einen protektiven Effekt zugeschrieben wurde (79,80).

Neben einer gesteigerten Inzidenz konnte auch eine erhöhte Sterblichkeitsrate erkannt werden. Die Metaanalyse von Cao et al. konnte bei Steigerung des BMI um 5 kg/m² ein um 20 % erhöhtes Mortalitätsrisiko und ein um 21% erhöhtes Rezidivrisiko zeigen. (81)

Den Einfluss des BMI auf die Aggressivität des Karzinoms konnte unter anderem Möller et al. in seiner Studie herausarbeiten. Eine signifikante Assoziation zeigte

sich zwischen einem erhöhten BMI Wert im Alter von 21 und einem niedrigerem Risiko an einem letalen, einem fortgeschrittenen und einem Gleason 7 Prostatakarzinom zu erkranken. (63) In einer anderen Arbeit fanden sich Hinweise auf ein gehäuftes Auftreten fortgeschrittener Prostatakarzinome (PCa) und einem verringerten Risiko für ein lokalisiertes PCa bei übergewichtigen und adipösen Patienten. (82) In der Studie von Vidal et al. konnte ein Zusammenhang zwischen Adipositas mit einem geringeren Risiko für ein Low-Grade Karzinom gefunden werden (83).

Ein erhöhter BMI könnte auch Einfluss auf die Diagnostik haben, wobei der Zusammenhang zwischen erhöhtem Körpergewicht und PSA-Wert bis dato noch unklar ist.

In einer Studie korrelierte der PSA-Spiegel negativ zum BMI. Dieser betrug bei normalgewichtigen ca. 1.01 ng/ml, bei adipösen Männern 0,69 ng/ml. Dadurch könnten Tumore in der Früherkennung maskiert werden und eine bioptische Sicherung bei adipösen Patienten erst später erfolgen. (84,85) Wodurch bei Diagnosestellung oft ein fortgeschritteneres Stadium vorliegen könnte (86).

Diesen Erkenntnissen widerspricht jedoch eine Studie von 2011, die bei adipösen Männern einen höheren PSA-Wert beobachtete (73).

Neben den möglichen Auswirkungen der Adipositas auf den PSA-Wert konnten auch bei der digital rektalen Untersuchung und bei Biopsien Zusammenhänge mit der Fettleibigkeit gefunden werden. Die Arbeitsgruppe um Chu et al. konnte zeigen, dass sich eine DRU bei adipösen Patienten schwieriger gestaltete als bei normalgewichtigen Männern und dadurch die Anzahl der entgangenen Tumoren stieg. (87)

Des Weiteren verringerte sich aufgrund der vergrößerten Prostata bei adipösen jungen Männern die Wahrscheinlichkeit den Tumor durch eine Biopsie zu detektieren (88).

Adipositas kann auch zu operationsbedingten Komplikationen führen, wie die Studie von Freedland et al. zeigte. Dabei stellte sich heraus, dass eine offene retropubische Prostatektomie bei adipösen Männern oft technische Schwierigkeiten, wie eine ungewollte Inzision der Kapsel, mit sich brachte. (89)

Zusammenfassend ist die Stellung des Übergewichts als Risikofaktor sehr fraglich. Weder in Bezug auf die Inzidenz noch auch seine Auswirkung bezüglich der Aggressivität des Prostatakarzinoms stimmt die Datenlage überein. Aufgrund der Auswirkungen auf die Diagnosestellung, die Therapie und damit auf die Sterblichkeit des Patienten sollte dieser Aspekt näher erforscht und nicht aus den Augen gelassen werden.

1.2.2.2.11 Mangel an körperlicher Aktivität

Obwohl die positive Auswirkung eines Gewichtsverlustes noch nicht nachgewiesen werden konnte (34), scheinen Patienten, die einer stärkere körperliche Aktivität über mehr als drei Stunden pro Woche nachgehen ein geringeres Mortalitätsrisiko zu zeigen, als jene Patienten, die sich weniger als eine Stunde körperlich betätigen (80,90).

1.2.2.2.12 Fettstoffwechsel

Hypercholesterinämie betrifft derzeit etwa 20% der US-amerikanischen Bevölkerung (91). Es wird vermutet, dass Cholesterin, aufgrund seiner Rolle als Signalmolekül für das Wachstum und die Differenzierung, zur Fortschreitung eines Karzinoms beiträgt (92).

Die Arbeitsgruppe um Platz et al. konnten jedoch keine Assoziation zwischen erhöhtem Serum-Cholesterin und einem erhöhten Risiko eines Prostatakrebses nachweisen (93). Ein Zusammenhang bezüglich der Aggressivität ist noch unklar. Es gibt Hinweise, dass ein erhöhter Cholesterinspiegel mit einem erhöhten Risiko an Aggressivität assoziiert sein könnte (94–96).

Wie in Abb. 5 zu sehen ist, konnte in den 2014 publizierten Ergebnissen der SEARCH (Shared Equal Access Regional Cancer Hospital) Datenbank kein Zusammenhang zwischen Gesamt-Cholesterin, Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL) und einem Rezidiv des Prostatakarzinoms nachgewiesen werden. Jedoch konnte bei erhöhten Serum-Triglyzeriden ein erhöhtes Rezidivrisiko nachgewiesen werden. Zusätzlich konnte bei niedrigen HDL Spiegel unter 40 mg/dl eine Steigerung des Rezidivrisikos um 39 % gezeigt werden. (92)

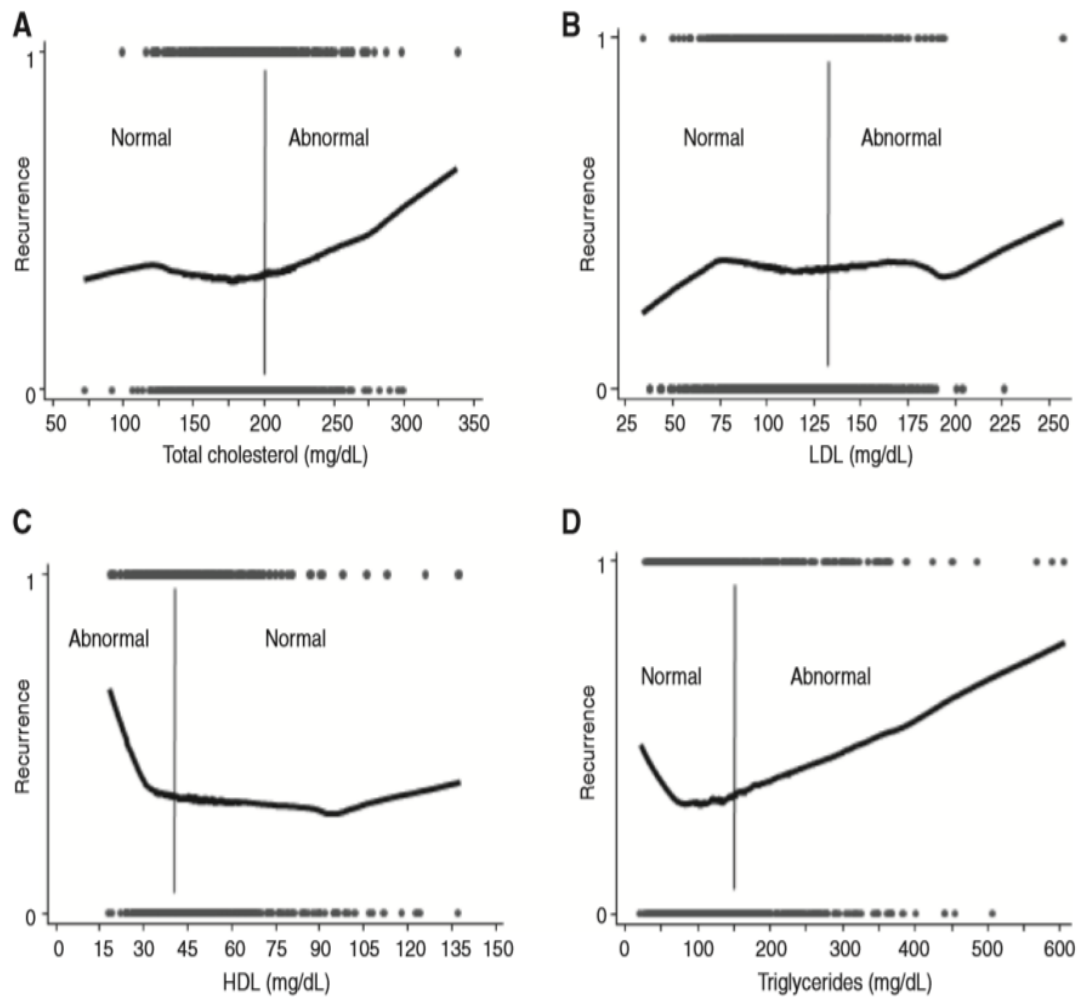


Abb. 5: Zusammenhang zwischen Rezidiv und A) Gesamt-Cholesterin, B) LDL, C) HDL und D) Triglyceride (senkrechte Linie stellt den Grenzwert dar) (92)

In einer Arbeit von Kang et al. zeigten 10 % der Patienten nach einer radikalen Prostatektomie während des ca. 21-monatigen Nachbeobachtungszeitraumes ein Rezidiv. Die Patienten mit einer Hypertriglyceridämie (über 200mg/dl) hatten ein signifikant höheres rezidivfreies Überleben. (97)

Zusammenfassend konnte nur für erhöhte Triglycerid-Werte ein gesteigertes Rezidivrisiko nachgewiesen werden. Die Datenlage bezüglich anderer Lipidwerte wie Cholesterin und LDL ist sehr widersprüchlich.

Therapeutisch werden Statine zur Behandlung der Hypercholesterinämie eingesetzt. Sie hemmen unter anderem die Produktion von Farnesyl Pyrophosphaten und Geranylgeranyl Pyrophosphaten, zwei Moleküle, die essentiell

für das Zellwachstum und die Proliferation sind. Daher liegt die Überlegung, Statine könnten die Karzinogenese hemmen und dadurch eine Auswirkung auf den Tumor haben, nahe. Bisher konnte jedoch noch kein Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Statinen und einem verringerten Risiko bzw. einem verringerter Rezidivwahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. (98,99)

Für andere Faktoren wie Alkoholkonsum, Tomaten, Pestizide, elektromagnetische Felder, Hausstauballergie, Beta-Carotin Mangel und fischfreie Kost konnten in mehreren Studien kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden (29).

1.3 Pathologie des Prostatakarzinoms

1.3.1 Mikroskopische Pathologie

1.3.1.1 PIN

Bei einer prostatistischen intraepithelialen Neoplasie (PIN) finden sich in der normalen Drüsenarchitektur vereinzelt atypische Zellen.

Die PIN kann in ein low und high grade PIN eingeteilt werden. Eine Low-Grade PIN (LGPIN) kann meist nicht von normalem Prostatagewebe unterschieden werden. Die erneute Biopsie einer High-Grade PIN (HGPI) ist innerhalb eines Jahres nicht sinnvoll, solange keine klinischen Hinweise auf ein Karzinom bestehen. Eine PIN muss nicht zwingend für die Entstehung eines Karzinoms vorhanden sein. Gemäß der Adenom-Karzinom-Sequenz scheint eine HGPI eine Vorstufe für einige periphere mittel bis schwergradige Adenokarzinome der Prostata darzustellen. (1)

1.3.1.2 Adenokarzinome

Mit ca. 95% stellt das azinäre Adenokarzinom die häufigste pathohistologische Tumorentität dar. Die restlichen fünf % werden auf das muzinöse, das kleinzellige, das adenozytische, das Basalzell- undifferenzierte, das duktales neuroendokrine und das Plattenepithelkarzinom aufgeteilt. Sehr selten können auch Leiomyo- und Rhabdomyosarkome auftreten. (100–102)

Der Großteil der Adenokarzinome befindet sich in der peripheren Zone (8). Im Rahmen einer digital rektalen Untersuchung erscheinen Auffälligkeiten meist unilateral. Eine darauffolgende pathohistologische Aufarbeitung hingegen kann in

bis zu 70% ein bilaterales Wachstumsmuster zeigen. Zu 85 % liegt ein multifokales Karzinom vor. (1)

Bevorzugt wächst das Prostatakarzinom in Richtung Apex. Schreitet der Tumor weiter fort, kann die Kapsel oder die Samenblase infiltriert werden. Dies sind Zeichen eines lokal fortschreitenden Wachstums. (2)

Die in der Fossa obturatoria gelegenen bzw. parailiakale Lymphknoten sind die erste Station der lymphogenen Streuung und werden bei einem Staging der Lymphknoten als Indikator der Ausbreitung genutzt (2).

Das Skelettsystem ist der bevorzugte Ort der hämatogenen Streuung, wobei es in absteigender Häufigkeit Lendenwirbelkörper, den proximalen Femur, das Becken und thorakale Wirbelkörper betrifft. Nur selten sind Lunge, Leber und die Nebenniere von sekundärblastomatösen Läsionen betroffen. (2)

1.3.2 Tumorgrad und Gleason

Der Gleason-Score basiert auf einer Beurteilung des strukturellen Aufbaus der Prostata. Aufgrund einer Bewertung der glandulären Differenzierung und der Beziehung der Drüsen zum Stroma können fünf verschiedene histologische Wachstumsmuster unterschieden werden. Durch die Heterogenität und der Multifokalität des Karzinoms werden die Grade des dominanten Strukturtyps und des am zweithäufigsten vorkommenden Musters addiert und als Gleason-Score (GS) angegeben. Daher reicht der Score von 2 (1+1) bis 10 (5+5). (100,103)

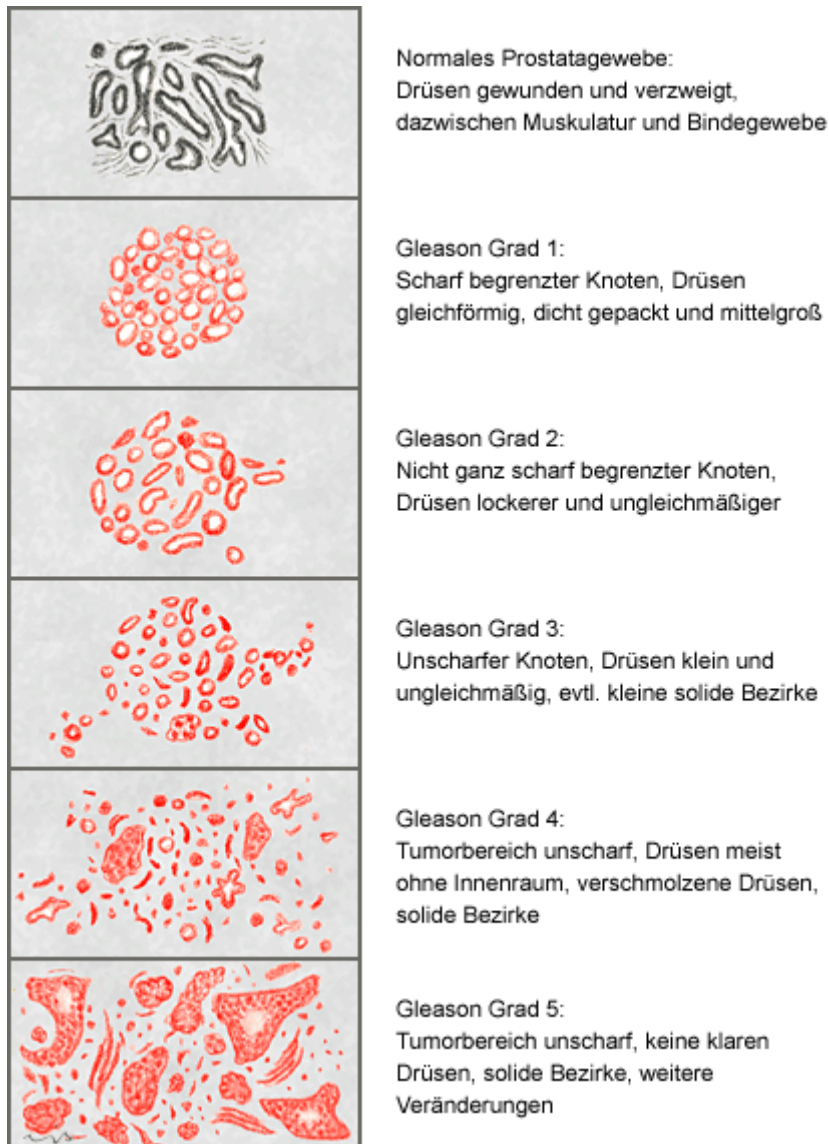


Abb. 6 Die fünf pathohistologischen Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms nach dem modifizierten Gleason-Score von 2005 (104)

1.3.3 Tumorstadien

1.3.3.1 Manifestationsstadien

Mostofi teilte das Prostatakarzinom in folgende 4 Gruppen (105):

A.) Latentes Karzinom:

Dieser Tumor wird postmortem im Zuge einer Obduktion diagnostiziert, da der Patient zu Lebzeiten keine Symptome zeigte.

B.) Inzidentelles Karzinom:

Dieses Karzinom stellt einen Zufallsbefund im Rahmen einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) bei benigner Prostatahyperplasie dar.

C.) Okkultes Karzinom:

Durch eine Biopsie des Knochens oder eines Lymphknotens wird bei einem Patienten ohne tumorspezifische Symptome ein Karzinom diagnostiziert.

D.) Klinisch manifestes Karzinom:

Diese Kategorie beinhaltet ein durch DRU, erhöhten PSA-Wert oder durch Ultraschall detektiertes Karzinom, das im Anschluss durch eine Stanzbiopsie verifiziert werden konnte.

1.3.3.2 TNM Klassifikation

Das Prostatakarzinom wird üblicherweise nach der TNM-Klassifikation eingeteilt. Hierbei wird mit T (Tumor) die Größe und Ausdehnung des Primärtumors, mit N (Noduli) die Lymphknotenbeteiligung und mit M (Metastasen) das eventuelle Vorhandensein von Fernmetastasen bezeichnet (100,106).

TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms: (107)

T Primärtumor

Tx Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden.

T1 Der Tumor ist klein und nicht tastbar.

T1a Der Tumor befällt weniger als 5 % des Gewebes.

T1b Der Tumor befällt mehr als 5 % des Gewebes.

T1c Der Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert.

T2 Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel.

T2a Der Tumor befällt weniger als 50 % eines Seitenlappens.

T2b Der Tumor befällt mehr als 50 % eines Seitenlappens.

T2c Der Tumor befällt beide Seitenlappen.

T3 Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet.

T3a Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet, ohne die Samenblasen zu befallen.

T3b Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel ausgebreitet und befällt die Samenblasen.

T4 Der Tumor hat Nachbarstrukturen befallen (infiltriert) oder ist fixiert (unverschieblich).

N Regionäre Lymphknoten

Nx Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.

N0 Keine Metastasen in den regionären Lymphknoten.

N1 Metastasen in den regionären Lymphknoten.

M Fernmetastasen

Mx Es kann keine Aussage zu Fernmetastasen getroffen werden.

M0 Keine Fernmetastasen nachweisbar.

M1 Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet.

M1a Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten).

M1b Metastasen in den Knochen.

M1c Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen.

1.3.4 Klinik

Im Frühstadium treten beim Prostatakarzinom meist keine typischen Symptome auf. In einer Untersuchung von Miller et al wurde in etwa 69 % der Fälle ein Karzinom in Abwesenheit klinischer Symptome diagnostiziert. Erst bei Fortschreiten der Erkrankung kann es zu Miktionsbeschwerden durch Obstruktion oder Irritation, sowie durch das Auftreten von Metastasen zu „Kreuzschmerzen“, Tumoranämien und Gewichtsverlust kommen. Aufgrund der unspezifischen Beschwerden scheinen regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen einen wichtigen Faktor darzustellen. (100,108)

1.3.5 Screening und Früherkennung

Screening wird definiert als systematische Untersuchung asymptomatischer Männer (14).

Zurzeit wird das Screening auf Prostatakarzinom kontrovers in der Literatur diskutiert. In einem Review konnte eine Assoziation mit einer erhöhten Diagnoserate des Prostatakarzinoms und einer vermehrten Diagnose von lokalisierten als von fortgeschrittenen Karzinomen festgestellt werden. Ein Vorteil im Überleben ergab sich bisher nicht. (14)

Das Screening von gesunden Personen wird zurzeit laut europäischen Guidelines nicht empfohlen. Bestimmten Risikogruppen werden jedoch Maßnahmen der Früherkennung angeraten. (14)

Risikogruppen:

- Männer ab dem 50. Lebensjahr
- Männer über 45 und einer familiären Belastung

- Afro-Amerikaner
- Männer mit einem PSA Wert von > 1 ng/ml im Alter von 40 Jahren
- Männer mit einem PSA Wert von > 2 ng/ml im Alter von 60 Jahren

1.3.5.1 Basisdiagnostik

1.3.5.1.1 Digital rektale Untersuchung (DRU)

In der DRU können nur die dorsalen Anteile der Drüse beurteilt werden. Hierbei werden ca. 18 % der Fälle detektiert. Neben Form, Größe und Konsistenz sollte auf die Oberflächenbeschaffenheit und auf die Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut geachtet werden. Die meisten Prostatakarzinome sind in der Peripherie lokalisiert und können dadurch ab einem Volumen von 0,2 ml durch eine digital rektale Untersuchung erkannt werden. Eine Verhärtung, eine höckrige Oberfläche oder ein isolierter Knoten sollte als karzinomverdächtig gewertet werden und einer weiteren diagnostischen Abklärung zugeführt werden. (14,100)

1.3.5.1.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das Glykoprotein PSA wird von den Drüsenzellen der Prostata gebildet und dient physiologisch zur Verflüssigung des Ejakulats. Die Produktion wird dabei durch Testosteron bzw. Dihydrotestosteron stimuliert. (100)

Durch eine hormonelle Kastration mittels luteinisierendes Hormon Releasing Hormon (LHRH)-Analoga oder Antiandrogenen, durch den Einsatz von 5 α -Reduktasehemmern, wie Finasterid kann es zu einem PSA-Abfall kommen. Ebenso kann eine durchgeführte TURP durch eine Verringerung des PSA produzierenden Gewebes zu einer Absenkung führen. (100)

Bei BPH, bei entzündlichen Prozessen, nach transrektalem Ultraschall, Prostatabiopsien oder nach einer DRU kann es zu einem Anstieg des PSA-Wertes kommen kann. Somit kann die Spezifität des Markers beeinflusst werden wodurch er nicht als prostatakarzinom-, sondern eher als prostatagewebsspezifischer Wert einzuschätzen ist. (100)

Weitere Faktoren, die normale PSA-Spiegel beeinflussen können, sind unter anderem das Alter, die ethnische Herkunft und anthropometrische Faktoren.

Aufgrund einer altersabhängigen Vergrößerung der Drüse kommt es zu einem physiologischen PSA-Anstieg, ohne pathologischer Wertigkeit. So liegt laut Tab. 3 der Schwellenwert bei Männern unter 50 Jahren bei 2,5 ng/ml (109,110)

ALTER	PSA-WERT (NG/ML)
40 - 49	0 - 2,5
50 - 59	0 - 3,5
60 - 69	0 - 4,5
70 - 79	0 - 6,5

Tab. 3: Altersspezifische PSA-Werte (110)

Dunkelhäutige Männer scheinen einen höheren PSA-Wert zu haben. Patienten aus Indien scheinen dagegen allgemein niedrigere Werte zu haben (111). Wie bereits in Kapitel 1.2.2.2.10 beschrieben, können höhere BMI-Werte die PSA-Konzentration beeinflussen.

In der Früherkennung liegt die klinische Bedeutung des PSA-Wertes besonders in der Diagnose nicht palpabler, organbegrenzter und somit potentiell kurativer Prostatakarzinome (100).

Durch die Einteilung der Werte in verschiedene Referenzbereiche kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Karzinoms, wie Tab. 4 zeigt, beschrieben werden. Ein Schwellenwert von 4 ng/ml hat sich als Richtwert für eine weitere Diagnostik dahingehend bewährt. Ab einer Konzentration von über 10 ng/ml liegt das Risiko bereits bei 33 bis 42 %. (100)

PSA-WERT (NG/ML)	PCA-RISIKO (%)
0 - 0,5	6,6
0,6 - 1	10,1
1,1 - 2	17
2,1 - 3	23,9
3,1 - 4	26,9

Tab. 4: PSA und Prostatakarzinom-Risiko (112)

Der PSA-Wert spielt auch eine wichtige Rolle in der Tumornachsorge. Besonders nach Prostatektomie, im Rahmen einer hormonellen Behandlung und nach Strahlentherapie ist eine regelmäßige Messung des PSA-Wertes zur Detektion eines Rezidivs unabdingbar. Auf die genaue Vorgehensweise und die damit verbundenen Richtwerte werden in den folgenden Kapiteln der Therapie näher eingegangen werden.

Im Folgenden sollen modifizierte PSA-Werte, durch die eine verbesserte diagnostische Aussagekraft im diagnostisch unscharfen Bereich von 2,5 bis 10 ng/ml erzielt werden soll, beschrieben werden. (109)

1.3.5.1.2.1 PSA-Dichte (PSAD)

Die Verwendung der PSA-Dichte basiert auf der Erkenntnis, dass große gutartige Adenome zu erhöhten PSA-Werten beitragen können. Durch einen transrektalen Ultraschall (TRUS) wird das Prostatavolumen gemessen. Der Quotient PSA zu Volumen ergibt die PSA-Dichte. Ein PSAD, der höher als 0,15 ng/ml ist, gilt als karzinomverdächtig, wohingegen ein darunterliegender Wert eher auf eine Hyperplasie schließen lässt. Aufgrund von Messfehlern in der Volumetrie lässt dieser Wert jedoch beinahe 50 % der Karzinome unentdeckt und sollte daher die Indikation zur Biopsie nicht beeinflussen. (109,113)

1.3.5.1.2.2 PSA-Kinetik: PSA-Velocity (PSAV)

Ein weiterer Ansatz besteht darin die Geschwindigkeit eines PSA Anstieges über einen bestimmten Zeitraum zu messen, wobei eine Anstiegsgeschwindigkeit von über 0,75 ng/ml pro Jahr als karzinomverdächtig gilt. In der Praxis ist der Nutzen der PSA-Geschwindigkeit aufgrund der natürlichen PSA-Variabilität begrenzt. (114) Durch das Erfordernis einer mehrjährigen Verlaufsbeobachtung sollte bei erhöhten PSA-Werten nicht auf einen Verlauf abgewartet werden (100).

1.3.5.1.2.3 PSA-Ratio (%PSA)

Die PSA-Ratio wird verwendet um eine BPH von einem Prostatakarzinom zu unterscheiden (109). Im Gegensatz zur BPH zeigt sich bei einem aggressiveren Tumor ein geringerer Prozentsatz an freien PSA im Serum (115). Das Verhältnis freies PSA (fPSA) zu Gesamt-PSA (tPSA) kann dadurch zur Detektion von Tumoren der Prostata herangezogen werden (109). Wie beim Gesamt-PSA, gibt es keinen absoluten Schwellenwert um eine BPH zuverlässig von einem Prostatakarzinom zu unterscheiden. Die Arbeitsgruppe um Catalona et al. setzte den Schwellenwert auf eine PSA-Ratio von 25 % fest. Dadurch konnten 95 % der Tumoren entdeckt und 20 % der Biopsien vermieden werden. (116)

1.3.5.1.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

Bei dieser Ultraschalluntersuchung werden biplanare Sonden mit einem Frequenzbereich von 5-7,5 Megahertz (MHz) in das Rektum eingeführt. Dadurch kann eine Beurteilung der Prostata und eine Beurteilung der Tumorausdehnung in zwei Ebenen erfolgen. Karzinome der Prostata zeigen sich typischerweise als hypoechogene Zonen, die in der Peripherie der Drüse liegen (100).

Nur 60 % der Tumoren können durch einen transrektalen Ultraschall detektiert werden (14). Daher ist der TRUS nicht einer digital rektalen Untersuchung vorzuziehen (117). Eine Kombination der beiden Diagnosetechniken kann jedoch ein T3a Karzinom besser detektieren als es die jeweiligen Untersuchungen alleine könnten (118). Es wird angenommen, ein dreidimensionaler TRUS könnte bessere Aussagen bezüglich des Stagings treffen (119). Zusätzlich könnte die Sensitivität durch Zuhilfenahme eines Farb-Doppler mit Kontrastmittel erhöht werden (120). Alle

TRUS Techniken sind jedoch untersucherabhängig und können keine sichere Aussage bezüglich der Unterscheidung zwischen einem T2- und T3-Tumoren getroffen werden (14).

1.3.5.1.3.1 Ultraschall-gezielte Stanzbiopsie

Die transrektale ultraschallgezielte Biopsie der Prostata sollte bei einer suspekten digital rektalen Untersuchung und/oder einem PSA-Wert $< 4\text{ng/ml}$ zur Diagnosesicherung angewandt werden. Sie stellt den Goldstandard zum Nachweis eines Prostatakarzinoms dar. Eine alleinige PSA Erhöhung sollte nicht ausschlaggebend zur Indikationsstellung für eine Biopsie sein. Eine erneute PSA-Messung sollte nach einigen Wochen durchgeführt werden. (100)

Vor einer Biopsie sollte eine antibiotische Prophylaxe erfolgen. Dabei stellen die Chinolone mit der Ciprofloxacin das Antibiotikum der Wahl dar. Ein ultraschallgezielter periprostatischer Block ist state-of-the-art zur Analgesie (14).

Zumeist wird ein transrektaler Zugang für die Biopsie gewählt. Alternativ ist auch eine transperineale Biopsie möglich (121).

Die Sextantbiopsie stellt heutzutage keine adäquate Maßnahme zur Detektion eines Prostatakarzinoms dar. Derzeit werden zehn bis zwölf Zylinder zur Entnahme bei einer Erstbiopsie empfohlen. Eine Gewebeentnahme von über zwölf Zylindern scheint dabei keine bessere Aussagekraft zu haben. (14,122) Die möglichen Komplikationen einer Stanzbiopsie sind in Tab. 5 aufgelistet.

KOMPLIKATIONEN	BETROFFENE PATIENTEN (%)
HÄMATOSPERMIE	37,4
HÄMATURIE > 1 TAG	14,5
REKTALE BLUTUNG < 2 TAGE	2,2
PROSTATITIS UND FIEBER >	0,8
EPIDIDYMITIS	0,7
REKTALE BLUTUNG > 2 TAGE	0,7

Tab. 5: Komplikationen der Prostatabiopsie (14)

Die Indikationen für eine erneute Biopsie sind: (14)

- Steigende und/oder gleichbleibend hohe PSA Werte
- Suspekte DRU
- Atypische azinäre Proliferation
- Multiple High-Grade-PIN
- Einige atypische Drüsen, die in unmittelbarer Nachbarschaft zu einem HGPIN stehen

Saturationsbiopsie

Beinahe zeitgleich wurde von den Autoren Steward et al. und Borgoroglu et al. die Saturationsbiopsie beschrieben. Bis zu 45 Proben wurden in den Studien entnommen, wobei der Durchschnitt bei 23 Stanzen lag. (123,124)

Eine Saturationsbiopsie sollte bei unauffälliger Biopsie mit einem bestehenden Verdacht auf ein Karzinom durchgeführt werden und ein Ausmaß von mindestens 20 Zylinder haben (122).

Obwohl eine Gewebeentnahme der Transitionalzone in der Erstbiopsie nicht empfohlen wird, stellt sie in der Rebiopsie eine Möglichkeit, die Detektionsrate eines Prostatakarzinoms zu erhöhen, dar (122).

So wurde bei 41 % der Männer, die mindestens zwei unauffällige Erstbiopsie hatten, in der Saturationsbiopsie ein Karzinom diagnostiziert (125).

1.3.5.2 Ergänzende Untersuchungen

1.3.5.2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die seit den achtziger Jahren häufig angewandte Magnetresonanz- (MR) Untersuchung kann mittlerweile mit einer Feldstärke von bis zu 3 Tesla durchgeführt werden (126,127).

Diese Untersuchungstechnik wird neben der Tumordetektion auch zum Staging, zur Risikostratifizierung und zur Bildgebung zur Planung von Operationen, Biopsien und Strahlentherapie eingesetzt (126). Besteht der klinische Verdacht eines Prostatakarzinoms, obwohl die durchgeführten Biopsien negativ waren, wird eine MR-gezielte Biopsie empfohlen (14). Diese sollte aufgrund der durch die vorangegangene Biopsie verursachten Blutungen und Entzündungen in einem Abstand von mindestens sechs Wochen stattfinden (126).

T1-gewichtete Sequenzen werden primär zur Diagnose von Blutungen in der Prostata und den Samenbläschen herangezogen. Des Weiteren können T1-gewichtete Bilder durch zusätzliche Verabreichung des Kontrastmittels Gadolinium zur Detektion von Lymphknoten und Skelettmetastasen verwendet werden. (127)

T2-gewichtete Bilder eignen sich bestens um die zonale Anatomie der Prostata darzustellen. Auch sie werden zur Beurteilung einer etwaigen Samenblaseninvasion und der Lymphknoten herangezogen. Das Prostatakarzinom zeigt sich dabei typischerweise als Region mit einer niedrigen Signalintensität in der peripheren Zone. Tumoren in der Transitionalzone sind in der MR schwerer zu detektieren. Durch die gleiche Signalintensität kann kein Unterschied zwischen einer BPH und einem PCa in der Transitionalzone erkannt werden. Daher wird eine Diagnose durch alleinige T2-gewichtete Sequenzen nicht empfohlen. Durch additive multiparametrische MR-Techniken wird die Sensitivität und Spezifität der MR erhöht. (126)

Es zeigte sich, dass eine multiparametrische MR (mpMR) Untersuchung eine besonders hohe Sensitivität für Tumoren mit einem Gleason-Score > 7 in der Kombination einer T2-gewichteten Bildgebung mit mindestens zwei weiteren funktionalen MR-Techniken hat. Dabei stehen diffusionsgewichtete Sequenzen, die H1 Spektroskopie oder das dynamisch kontrastmittelverstärkte MR zur Verfügung. Hier kann, wie in Tab. 6 ersichtlich, eine 100 prozentige Detektionsrate für Karzinome mit einem Gleason-Score von über 7 erreicht werden. Dadurch können auch anteriore Tumore, die bei systematischen Biopsien unentdeckt blieben, erkannt werden. (14,126)

Um eine standardisierte Beurteilung der mpMR zu erreichen, wurde das Prostate imaging reporting and data system, die PI-RADS Klassifikation eingeführt. Dieses Befundungsschema vergibt für auffällige Läsionen in den unterschiedlichen Untersuchungstechniken des mpMRT ein bis fünf Punkte auf einer Likert Skala. Zusätzlich wird jeder suspekten Läsion eine Gesamtpunktezahl gegeben, um das Vorliegen eines klinisch signifikanten Tumors vorherzusagen.(126)

GLEASON-SCORE	TUMOR-VOLUMEN (ML)		
	< 0,5	0,5 – 2	> 2
GS 6	21 - 29 %	43 - 54 %	67 - 75 %
GS 7	63 %	82 - 88 %	97 %
GS > 7	80 %	93 %	100 %

Tab. 6: Detektionsraten des mpMR in Prozent % (14)

1.3.5.2.2 Szintigraphie

Die Inzidenz der Knochenmetastasen beträgt bei einem metastasierten Prostatakarzinom ca. 75 %. Um die Komplikations- und Sterberate signifikant zu verbessern ist eine frühzeitige Behandlung erforderlich. Eine Szintigraphie kann Knochenmetastasen zwei bis achtzehn Monate früher als eine konventionelle Röntgenuntersuchung diagnostizieren. (128)

Knochen besteht größtenteils aus einer Verbindung aus Phosphat und Kalzium, dem sogenannten Hydroxylapatit. Aufgrund des vorwiegend beschleunigten Knochenstoffwechsels in Tumoren wird vermehrt Kalzium und Phosphat gespeichert. (129)

In der Szintigraphie wird daher eine Phosphatverbindung, die mit einem radioaktiven Tracer markiert wurde, injiziert. Der radioaktive Stoff Technetium ($Tc-99m$) reichert sich in den tumorösen Veränderungen an. Mit einer Gammakamera wird nach drei Stunden die dunkel aufleuchtende Anreicherung im Skelett gemessen. (2,129)

1.3.5.2.3 Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und PET/CT

Natürlich im Körper vorkommende Substanzen wie Glukose werden mit Radioisotopen gekoppelt. Durch die höhere Stoffwechselaktivität in Tumoren werden die Substanzen aufgenommen und verstoffwechselt. Um die Stoffwechselbilder besser unterschiedlichen Geweben zuordnen zu können wird die PET mit einer Computertomographie (CT)- oder einer MR-Untersuchung kombiniert. (2)

Die am häufigsten eingesetzte radioaktive Substanz ist ^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F -FDG). Zusätzlich steht noch die ^{11}C -/ ^{18}F -Cholin-PET zur Verfügung. (2)

FDG-PET Untersuchungen können ausgeprägte Entzündungen, aufgrund des erhöhten Zuckerumsatzes, nicht immer von Karzinomen unterscheiden. Zudem können Tumoren auch erniedrigte Energieumsätze aufweisen, wodurch mit ^{18}F -FDG ein Karzinom möglicherweise nicht diagnostiziert werden kann. (130) Laut den Leitlinien der National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wird der routinierte Gebrauch der FDG-PET Untersuchung derzeit nicht empfohlen (131). Sogenannte Non-FDG Tracer können die Diagnostik von Energiestoffwechsel ärmeren Tumoren verbessern (130). Die Arbeitsgruppe um Beheshti et al. konnte bei ^{18}F -Cholin-PET Untersuchungen eine Detektionsrate von 74 % nachweisen. Zudem wurde eine signifikante Erhöhung der Sensitivität unter einer Androgendeprivation erkannt. (132)

1.4 Therapie

Die Therapieoptionen hängen von verschiedenen Faktoren ab. In erster Line richtet sich das weitere Vorgehen nach der Aggressivität des Karzinoms. Hierbei werden unter anderem das klinische Stadium und der Gleason-Score der betroffenen Stanzzyylinder, bzw. eine etwaige Invasion beurteilt. Ebenso werden das Alter des Patienten und gegebenenfalls vorhandene Komorbiditäten in die Überlegung miteinbezogen. Ferner sind die Erfahrungen der behandelnden Urologin oder des behandelnden Operaten und der jeweiligen Klinik zu berücksichtigen. Zu guter Letzt sollte auch auf den Wunsch des Patienten eingegangen werden, nachdem er gründlich über die möglichen Therapieoptionen und deren Vor- und Nachteile aufgeklärt wurde. (100)

Grundsätzlich reichen die Therapieformen von potentiell kurativen bis hin zu palliativen Ansätzen. Männer, die an einem lokal begrenzten und klinisch nicht-metastasierten Prostatatumor erkrankt sind, sollten über eine zeitnahe kurative Therapie, wie eine radikale Prostatektomie, eine Strahlentherapie, oder über ein abwartendes Verhalten im Sinne einer Active Surveillance-Option aufgeklärt werden. Mögliche palliative, nichtkurative Strategien sind Androgendeprivation, Watchful Waiting (WW), operative, medikamentöse und Bestrahlungsmaßnahmen, die primär zur Symptombehandlung und –vorbeugung dienen. (133)

Aufgrund der häufig langsamen Progredienz der Erkrankung, die auch ohne therapeutische Maßnahmen lange Überlebenszeiten aufweist, sind die gewonnenen Lebensjahre gegenüber einer Minderung der Lebensqualität durch Folgen der Therapie abzuwägen (133).

Um das Risiko der Progression zu stratifizieren stehen neben der D`Amico Klassifikation unter anderem validierte Nomogramme für die Entscheidungsfindung zur Verfügung (133).

RISIKO	PSA-WERT (NG/ML)	GS	CT STADIUM
NIEDRIGES	< 10	6	≤ 2A
MITTLERES	> 10 – 20	7	2B
HOHES	> 20	> 8	2C

Tab. 7: Prognoseklassifikation nach D`Amico (134)

1.4.1 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

1.4.1.1 Radikale Prostatektomie (RPE)

Neben einer offenen Prostatektomie können auch eine intra-, extraperitoneale oder Roboter-assistierte laparoskopische Entfernung der Drüse vorgenommen werden. Die Ergebnisse bezüglich Komplikationsraten, Tumorkontrolle und Kontinenz- bzw. Potenzraten sind etwa gleich. Die Durchführung einer offenen radikalen Prostatektomie erfolgt am häufigsten über einen offenen retropubischen Zugang kann jedoch auch perineal erfolgen. (133)

Vorteile eines perinealen Zugangs sind eine geringere Invasivität mit weniger Blutverlust gegenüber einem retropubischen Zugang. Ein separater laparoskopischer Zugang im Falle einer pelvinen Lymphknotendissektion, eine erhöhte Stuhlinkontinenz und die gelegentliche intrakorporale Teilung bei zu großer Prostata zeigen jedoch einige Nachteile des perinealen Zugangs auf. Beim laparoskopischen Vorgehen verringert sich der intraoperative Blutverlust und die damit eventuell verbundenen Transfusionen, der Schmerzmittelbedarf. Zudem werden eine kürzere Katheterverweil- und Krankenhausaufenthaltsdauer erzielt. (133,135)

Eine radikale Prostatektomie stellt für Patienten mit einem klinisch lokal begrenzten Prostatakarzinom, einem PSA-Wert unter 50 ng/ml und einer Lebenserwartung von über zehn Jahren, als primäre Therapieoption einen deutlichen Vorteil gegenüber Watchful Waiting dar. Das Risiko von Fernmetastasen, die Häufigkeit einer Progression, sowie die Gesamtmortalität konnten gegenüber „Watchful Waiting“ signifikant gesenkt werden. (133,136,137)

Neben dem Ziel der kompletten Entfernung der Drüse mit tumorfreien Resektionsrand und der Samenblasen, zielt die RPE auch auf den Erhalt der Harnkontinenz und der Erektionsfähigkeit ab (133). Da ein positiver Schnittrand mit einem erhöhten Rezidivrisiko assoziiert wurde (138).

Die Komplikationsrate, sowie die perioperative Mortalität hängen unter anderem von der entsprechenden Erfahrung der Operateurin oder des Operateurs ab (133). Wie in Tab. 8 ersichtlich, stellen die erektile Dysfunktion, eine gering gradige Belastungsinkontinenz und therapierrelevante Blutungen dabei die häufigsten Komplikationen dar.

KOMPLIKATIONEN	INZIDENZ (%)
PERIOPERATIVER TOD	0 - 2,1
THERAPIERELEVANTE BLUTUNG	1 - 11,5
REKTALE VERLETZUNG	0 - 5,4
TIEFE BEINVENENTHROMBOSE	0 - 8,3
LUNGENEMBOLIE	0,8 - 7,7
LYMPHOZELE	1 – 3
URIN-LECKAGE, FISTEL	0,3 - 15,4
GERINGGRADIGE	4 - 50
HOCHGRADIGE BELASTUNGSINKONTINENZ	0 - 15,4
EREKTILE DYSFUNKTION	29 – 100
BLASENHALSOBSTRUKTION	0,5 - 14,6
URETEROBSTRUKTION	0 - 0,7
URETHRASTRIKTUR	2 – 9

Tab. 8: Komplikationen nach radikaler Prostatektomie (133)

Ein ein- oder beidseitiges nervenerhaltendes Vorgehen birgt ein höheres Risiko für eine Resektion mit einem positiven Resektionsrand (R1-Resektion). Dieses Risiko muss vor der Operation abgewogen und eingehend mit dem Patienten besprochen werden. (133) Laut den Guidelines der European association of Urology (EAU) stellen ein hohes Risiko für extrakapsuläres Wachstum (also cT3- und cT2c-Tumoren), ein Tumor mit Gleason-Score >7, oder mehr als eine Biopsie mit einem Gleason-Score > 6 auf der ipsilateralen Seite eine Kontraindikation für ein nervenerhaltendes Vorgehen dar. (14)

Die Entscheidung für die Durchführung einer Lymphknotendissektion ist vom individuellen Risiko abhängig (14). Die Entfernung der pelvinen Lymphknoten ist laut Briganti et al. bei Karzinomen mit einem niedrigen Risikoprofil aufgrund der nur fünf-prozentigen Wahrscheinlichkeit eines Befalles nicht notwendig (139). Hingegen sollte bei einem Karzinom mit einem hohen Risiko eine erweiterte Lymphknotendissektion erfolgen. Die extendierte Lymphknotenadenektomie beinhaltet das Entfernen der Knoten, die sich an der A. und Vena (V.) iliaca externa befinden, jene medial und lateral der A. iliaca interna, die Knoten in der Fossa obturatoria und die, die kaudal und kranial des Nervus (N.) obturatoris liegen. (14)

1.4.1.2 Strahlentherapie

Im Gegensatz zu anderen Tumorentitäten ist das Prostatakarzinom nicht sehr strahlensensibel. Dennoch wird empfohlen, die Strahlentherapie neben der RPE als primäre kurative Therapie anzuwenden. Des Weiteren wird sie als adjuvante Strahlentherapie nach RPE oder einem darauf folgenden Rezidiv, sowie zur palliativen Schmerztherapie eingesetzt. Dementsprechend werden unterschiedliche Techniken und Strahlendosen angewandt. (100)

Generell kann aufgrund der Applikation der zytotoxischen Strahlendosen zwischen einer perkutanen und einer interstitiellen Strahlentherapie unterschieden werden (140).

Unabhängig von der Technik ist die Entscheidungsfindung immer interdisziplinär. Wesentliche Faktoren sind dabei Alter, die TNM-Klassifikation, der PSA-Wert, mögliche Komorbiditäten, die Lebenserwartung und der Gleason-Score. Um die Prognose abschätzen zu können, wird das Risiko anhand der D'Amico Klassifikation in drei Gruppen eingeteilt. (133)

Die Vorteile einer Strahlentherapie gegenüber der RPE sind durch die Vermeidung der Operations- bzw. Narkoserisikos und der geringeren Einschränkung durch Komorbiditäten gegeben. Hingegen ist das Fehlen eines pathologischen Stagings und dadurch auch eines Prognoseparameters ein klarer Nachteil. (140)

1.4.1.2.1. Externe Strahlentherapie (EBRT)

In der Vergangenheit bestand die konventionelle Technik in der Bestrahlung eines kleinen Feldes oder des gesamten Beckens. In bis zu 70 % der Fälle trat dabei eine Impotenz auf. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Strahlenzystitis und Proktitis. Zusätzlich wurde in Studien gezeigt, dass es zu einer signifikanten Erhöhung der Sekundärtumoren kommen kann. (14) Neue Techniken passen die Strahlung genau an die Form des Zielorgans an und führen damit zu einer Verringerung der Nebenwirkungen. Dabei kann durch hochenergetische Linearbeschleuniger die maximale Strahlendosis in bis zu 15 cm unter der Körperoberfläche appliziert werden. (140)

Auf Basis der dreidimensionalen konformalen Bestrahlungstherapie (3D-CRT) ist die perkutane Strahlentherapie eine primäre Therapieoption bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom. Durch die dreidimensionale CT gestützte Bestrahlung von außen und der Berücksichtigung der individuellen Anatomie und Tumorsituation des Patienten, wird eine Schonung der Harnblase, der Rektumhinterwand und des Dünndarms ermöglicht. Unabhängig der Risikogruppen sollten Patienten mit einem lokal begrenzten PCa mit einer Dosis von ca. 74 Gy bis 80 Gy bestrahlt werden, wobei die Standard-einzeldosis 1,8 Gy bis 2,0 Gy beträgt. Eine Dosiserhöhung mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle ist möglich, hingegangen auch mit einem erhöhten Risiko der strahlentherapiebedingten Toxizität verbunden. Daher sollte der potentielle Nutzen und die Risiken einer Dosisescalation gründlich abgewogen werden. Patienten, die mit einer Dosis unter 72 Gy bestrahlt wurden, wiesen eine deutlich höhere Rate eines biochemischen Rezidivs, sowie Langzeitauswirkungen auf das Rektum und den Uro-Genitaltrakt auf. (100,133)

Eine Abwandlung davon ist die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), die eine höhere Einzeldosis erlaubt. Dies ermöglicht eine Verkürzung der

Behandlungsdauer bzw. eine Erhöhung der Gesamtdosis und stellt dadurch den Goldstandard für eine externe Strahlentherapie dar. (14,141)

In der image-guided radiotherapie (IGRT), werden Goldmarker zur besseren Orientierung eingesetzt (133).

Zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie sollen Patienten mit einem Prostatakarzinom des hohen Risikoprofils eine (neo-) und/oder adjuvante Androgendeprivation über zwei bis drei Jahre erhalten. (131) Zudem kann eine 6-monatige neoadjuvante Therapie erfolgen (133). Dadurch kann eine Verbesserung des Überlebens erreicht werden. Die Entscheidung über die Dauer der Therapie sollte dabei individuell in Abhängigkeit von Alter, Komorbidität, Tumorausdehnung und Lebenserwartung getroffen werden. Es ist unklar, ob eine zusätzliche 3 bis 6 monatige hormonablativ Therapie auch bei Patienten des mittleren Risikoprofils helfen kann. Umstritten ist zudem, ob eine zusätzliche Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit mittleren und hohen Risiko positive Auswirkungen zeigt. (133)

1.4.1.2.2 Protonentherapie

Die Protonentherapie scheint eine attraktive Alternative zur Strahlentherapie mit Photonen zu sein. Da im Gegensatz zur herkömmlichen Strahlentherapie die Protonen ihre Energie direkt im betroffenen Gewebe abgeben, wird das umliegende Gewebe weitgehend geschont. Die Datenlage bezüglich einer Überlegenheit gegenüber der IMRT ist noch unklar. (14)

Die Arbeitsgruppe um Vargas et al. sieht die Protonentherapie eindeutig im Vorteil (142), wohingegen Trofimov et al. die IMRT aufgrund der Schonung der Blase bevorzugen (143). Ebenso erkannte eine Studie eine nachteilige Auswirkung der Protonentherapie bezüglich der Langzeit gastrointestinalen Toxizität, im Vergleich zu der Behandlung mit IMRT (144). Zudem geht die Protonentherapie mit erheblich mehr finanziellen Kosten einher als eine herkömmliche Strahlentherapie (131).

Nebenwirkungen sind unter anderem die Inkontinenz, eine Blasendysfunktion und die Impotenz. Hinzukommend ist zu beachten, dass lediglich 28 % der Männer mit normaler erektiler Funktion diese auch nach der Therapie erhalten können.(131)

1.4.1.2.3 Brachytherapie (BT)

Bei der Interstitiellen Strahlentherapie werden Radionuklide lokal appliziert. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften des Radionuklids können hohe Herddosen erreicht werden, wodurch es zu weniger strahleninduzierten Nebenwirkungen außerhalb des Herdes kommt. Diesem Verfahren stehen zwei Therapien zur Verfügung. Für die low-dose-rate Brachytherapie (LDR-BT) werden aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften Jod-125 und Palladium-103 verwendet. Bei der High-dose-rate-Brachytherapie (HDR-BT) werden die Nuklide Iridium -192 und Gold-198 verwendet. (100) Zusätzlich unterscheiden sich die beiden Techniken in der Art der Implantation. LDR-BT setzt permanente radioaktive Partikel, sogenannte Seeds, ein. Wohingegen in der HDR-BT nur kurzfristig radioaktive Quellen über eine Hohlnadel transperineal eingebracht werden. Diese After-loading-Therapie wird nur in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie angewendet. (140)

Komplikationen einer Implantation sind Miktionsbeschwerden, Harnverhalten, Inkontinenz, Impotenz und eine Urethrastriktor. Obwohl diese Behandlungsmethode sehr kostenintensiv ist, liegen die Vorteile in der geringeren Invasivität, in der kürzeren Behandlungsdauer und einer raschen Rekonvaleszenz. (140)

1.4.1.2.3.1 LDR-Brachytherapie

Diese Therapieform ist bei Patienten mit Prostatakarzinomen mit einem niedrigen Risikoprofil als ein alternatives Verfahren zur radikalen Prostatektomie und zur perkutanen Strahlentherapie zu sehen (133).

Die LDR-Monotherapie kann zur Therapie eines lokal begrenzten Prostatatumors mit niedrigem Risiko angewandt werden und kann dabei gleiche Überlebensraten wie andere kurative Therapien erreichen. In der mittleren Risikoprofilgruppe kann hingegen angesichts der inhomogenen Datenlage keine präzise Empfehlung gegeben werden. Patienten mit hohem Risiko wird von einer LDR Monotherapie abgeraten. (133)

Laut den EAU Guidelines wird eine LDR-BT nur unter folgenden Kriterien angewandt: (14)

- Stadium cT1b-T2a, ohne Befall von Lymphknoten und Metastasen

- Ein Gleason-Score von ≤ 6
- Ein initialer PSA Wert von ≤ 10 ng/ml
- $\leq 50\%$ der Biopsien mit Tumor
- Ein Prostatavolumen von < 50 Kubikzentimeter (cm^3)
- Einen international Prostatic Symptom Score (IPSS) ≤ 12

Während eines kurzen stationären Aufenthalts bzw. im ambulanten Umfeld erfolgt die Implantation der Radionuklide in Spinal- oder Allgemeinanästhesie unter Ultraschallkontrolle transperineal (133).

Für Jod-Seeds beträgt die Verschreibungsdosis 145 Gy, bei Palladium-Seeds 125 Gy. Erfolgt eine Kombination aus einer interstitiellen und perkutanen Brachytherapie, sinken die Dosis für die Jod-Seeds auf 100 bis 120 Gy und die Verschreibungsdosen der perkutanen Bestrahlung auf 45 bis 50 Gy. Eine CT sollte 4 bis 6 Wochen nach Implantation zur Lagekontrolle erfolgen. (133)

1.4.1.2.3.2 HDR-Brachytherapie

Kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie, wird die HDR-Brachytherapie bei Prostatakarzinomen mit mittleren und hohem Risiko eingesetzt. Dabei werden lokale Strahlenträger temporär, im Sinne einer Afterloadingtechnik, in zwei Sitzungen in die Prostata eingebracht. Die HDR-BT dient effektiv zur Dosisescalation und kann dadurch eine rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate von über 85 % erreichen. Die Auswirkung einer zudem durchgeführten hormonablativen Therapie ist bis dato nicht geklärt und die Anwendung ist dadurch im Einzelfall zu prüfen. (133)

1.4.1.3 Deferred Treatment

1.4.1.3.1 Aktive Surveillance (AS)

Aufgrund entscheidender Veränderungen in der PCa-Diagnostik konnten in den letzten Jahren viele Karzinome früher diagnostiziert werden. Neben der häufigeren Verwendung der PSA-Bestimmung werden auch zunehmend ausgedehntere

Biopsieschemata zur Diagnostik herangezogen. Dadurch entsteht jedoch die Gefahr einer Überdosierung, die ein Entdecken eines, die Lebenserwartung nicht bedrohenden Karzinoms, darstellt. Die Behandlung dieser Tumoren wird als Übertherapie bezeichnet. Der Anteil an „Übertherapierten“ betrug in einer europäischen Studie nach neun Jahren Follow up 54 %. Da nicht alle Männer, die an einem kurablen Prostatakarzinom erkrankt sind, auch mit tumorassozierten Einschränkungen der Lebenserwartung oder Lebensqualität rechnen müssen, sollten die Nebenwirkungen einer sofortigen lokalen Therapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung abgewogen werden. (133,145)

Das Ziel der Active Surveillance ist es eine aktive Therapie bis zu dem Zeitpunkt hinauszuzögern, an dem sich Hinweise auf eine Progression zeigen oder der Patient einen Abbruch der Behandlung wünscht. Active Surveillance erfordert dadurch besonders intensive urologische Beratung und Begleitung. (133)

Active Surveillance ermöglicht so zwei Drittel der Männer mit einem Karzinom im Frühstadium die Nebenwirkungen einer kurativen Therapie ohne hingegen das Überleben der Patienten zu verringern (146). So konnte in Studiendaten nach fünf bis acht Jahren Gesamtüberlebensraten von 78,6 bis 98,2 % nachgewiesen werden. (133)

Nachfolgend sind die Voraussetzungen entsprechend den S3 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie für eine AS zusammengefasst. (133)

- PSA-Wert ≤ 10 ng/ml
- Gleason-Score ≤ 6
- cT1 und cT2a
- Tumor in ≤ 2 Stanzten bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stanzten
- ≤ 50 % Tumor pro Stanze

Neben diesen Voraussetzungen bietet das Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS)-Projekt einen Therapieleitfaden für Ärztinnen und Ärzte, der wiederum andere Kriterien wie bisher besprochen beinhaltet. Zusätzliche Einschlusskriterien sind unter anderem ein histologisch gesichertes Adenokarzinom

der Prostata, die Zustimmung des Patienten, eine PSAD unter 0,2 ng/ml, und die Entnahme von nur acht Proben bei einem Prostatavolumen von 0-40 cm³. (147)

In den ersten zwei Jahren sollte das Karzinom durch DRU und PSA-Bestimmungen jedes dritte Monat kontrolliert werden. Bei gleichbleibenden PSA-Werten wird danach halbjährlich untersucht. Nach sechs Monaten soll eine Rebiopsie erfolgen. In den ersten drei Jahren wird eine Biopsie alle zwölf bis acht Monate wiederholt. Bleiben die Werte bis dahin stabil, wird das Biopsie-Intervall auf drei Jahre ausgedehnt. Verdoppelt sich das PSA innerhalb von drei Jahren, oder wird ein Einschlusskriterium nicht mehr erfüllt, sollte die AS beendet werden. (133)

1.4.1.3.2 Watchful waiting (WW)

Unter dem Begriff Watchful Waiting versteht man ein, über einen längeren Zeitraum verlaufende Beobachtung eines Prostatakinzinoms mit einer verzögerten palliativen und symptomorientierter Therapie (133).

Der Gedanke dahinter liegt im sehr langsam verlaufenden Krankheitsbild des Karzinoms und dass es vorzugsweise bei älteren Männern, die zusätzlich eine hohe Inzidenz von Komorbiditäten und anderen Mortalitätsgründen vorweisen, diagnostiziert wird (14).

Watchful Waiting kann bei Patienten mit lokalisiertem PCa und limitierten Lebenserwartungen, oder auch bei älteren Patienten mit einem weniger aggressiven Tumor angewendet werden (14).

Bei einem lokal fortgeschrittenen Tumor, falls der Patient eine lokale Therapie ablehnt oder sie nicht bekommen kann, ist eine Androgendeprivationstherapie zu empfehlen (133).

Studien konnten zeigen, dass durch eine Behandlung mit Watchful Waiting das tumorspezifische Überleben nach zehn Jahren bei 82 bis 87 % und nach fünfzehn Jahren bei 58 bis 80 % lang. Nach 20 Jahren sank das tumorspezifische Überleben auf 32 bis 57 %.(14)

1.4.1.4 Experimentelle lokale Therapie des PC

1.4.1.4.1 Kryoablation

Bei einer Kryotherapie wird Gewebes mittels Kälte zerstört. Während eines kurzen stationären Aufenthalts, werden unter Kontrolle mittels TRUS Nadeln transperineal in die Prostata und ihre Umgebung eingeführt. Die Temperatur wird dabei über Sonden gemessen. Durch einen Wärmekatheter wird die Harnröhre geschützt. Im Zentrum sowie am Gefäß-Nerven-Bündel wird die Prostata zweimal auf bis zu -40°C tiefgefroren und wieder aufgetaut. Nur in Ausnahmefällen kann das Gefäß-Nerven-Bündel geschont werden, wodurch es bei den meisten Männern zu einer erektilen Dysfunktion kommt. (148)

Diese Therapieform stellt keine adäquate Behandlungsalternative in der Primärtherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms dar. Daher wird sie eher als Alternativtherapie, für Patienten die nicht für eine chirurgische oder eine Strahlentherapie in Frage kommen, anzusehen. Ebenso kann es als Salvage-Kryotherapie bei einem Rezidiv nach einer Strahlentherapie, das nicht chirurgisch versorgt werden kann, angewandt werden. Infrage kommen Patienten mit einem niedrigen oder mäßigen Risiko für ein Fortschreiten des Tumors. Diese Kriterien beinhalten: (148)

- cT1-2, N0, M0,
- Gleason-Score bis 7,
- PSA-Wert bis 20ng/ml,
- Prostatavolumen sollte bis 40ml betragen

In Tab. 9 werden die Komplikationen aufgeführt. (140)

KOMPLIKATIONEN	PROZENT (%)
IMPOTENZ	80
INKONTINENZ	4 - 27
CHRONISCHE SCHMERZEN	11
TAUBHEITSGEFÜHL IM PENIS	10
REKTOURETHRALE FISTELBILDUNG	3

Tab. 9: Komplikationen der Kryotherapie (140)

1.4.1.4.2 hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU)

HIFU stellt eine minimal-invasive Therapie zur lokalen Behandlung des Prostatumors dar. Bei dieser Methode wird eine Ultraschallsonde im Rektum positioniert, die gebündelte Ultraschallwellen auf die Prostata abgibt. Aufgrund der Erwärmung des malignen Gewebes auf über 65 °C werden die Tumorzellen zerstört. (14,148)

In der Regel wird davor eine Transurethrale Resektion der Prostata durchgeführt um das Risiko einer Blasenaustrittsstenose und einer postoperativen Harnretention zu senken. Die Behandlung erfolgt unter Spinalanästhesie und ist sehr zeitintensiv. Lediglich 10 g Prostatagewebe können pro Stunde behandelt werden. Wichtige Komplikationen sind erektile Dysfunktion/Impotenz, Harnwegsinfekt und Blasenaustrittsstenose. (14,148)

Diese Therapieform kann bei Patienten des niedrigen und mittleren Risikos angewandt werden. (14)

1.4.2 Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Die Therapie eines fortgeschrittenen, metastasierten Prostatumors zielt nicht mehr auf Heilung ab, sondern ist immer palliativ. Die Ziele der Therapie sind dabei die Verlängerung der Überlebenszeit, die Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens, die Verhinderung oder Verzögerung belastender Symptome, bzw. die Symptomlinderung, die Wiederherstellung und den Erhalt der Lebensqualität. Dabei

stehen dem Patienten neben einer Hormontherapie noch Steroide, Zytostatika und Bisphosphonate zur Verfügung. (149)

1.4.2.1 Hormontherapie (Androgendeprivation)

Im Wachstum und bei der Metastasierung des PCa spielen Testosteron und der Androgen Rezeptor eine zentrale Rolle. Testosteron wird beinahe zur Gänze in den Leydig-Zellen des Hodens gebildet. Die Produktion wird dabei durch das Gonadotropin LH reguliert. Die Androgentherapie ist bei Patienten mit symptomatischen, metastasierten Prostatakarzinom die Therapie der Wahl. Bei beinahe 90 % der Patienten kann ein Abfall des PSA Wertes erreicht werden und bei 70 bis 80 % kommt es zu einer Besserung der Symptome. (149)

Die Nebenwirkungen einer hormonellen Therapie sind das männliche Klimakterium, Libido- und Potenzverlust, Osteoporose, Anämie und Hitzewallungen(140).

Vor Therapiebeginn sollte der Patient unter anderem über den palliativen Charakter der Therapie, über den Einfluss auf seine Lebensqualität und auch über die Fraglichkeit des Gesamtüberlebens aufgeklärt werden (133).

Im Folgenden soll auf die medikamentösen und operativen Möglichkeiten einer Androgendeprivation eingegangen werden.

1.4.2.1.1 Operative und medikamentöse Kastration

1.4.2.1.1.1 Bilaterale Orchiektomie

Hierbei kommt es durch die Entfernung der beiden Hoden zu einer chirurgischen Kastration. Die älteste Form der Hormontherapie ist kostengünstig, stellt einen verhältnismäßig einfachen Eingriff mit einer niedrigen Morbiditätsrate dar, sorgt für eine schnelle und dauerhafte Hormonsenkung und reduziert die Notwendigkeit häufiger Nachsorgeuntersuchungen. Da es sich jedoch um einen irreversiblen Eingriff handelt, verursacht eine bilaterale Orchiektomie, besonders bei jüngeren Patienten, größere psychische Belastungen als andere Androgendeprivationen. (140,149,150)

1.4.2.1.1.2 GnRH-Agonisten

In ihrer chemischen Struktur sind die GnRH-Agonisten einem physiologischen GnRH-Dekapeptid ähnlich, jedoch mit einer höheren Affinität zum GnRH-Rezeptor. Durch die hypophysäre LH-Produktion wird die Testosteron-Produktion zunächst gesteigert. Über drei bis fünf Tage nach Therapiebeginn steigt das Testosteron an (biochemisches Flare) und fällt danach bis zum 21. bis 28. Tag ab. In Folge der kontinuierlichen Applikation kommt es zu einer reversiblen hormonellen Kastration. (14,151)

Ein klinisches Flare kann während des initialen Testosteronanstiegs und insbesondere bei symptomatischen Patienten mit Knochenmetastasen und einem hohem Tumolvolumen auftreten. Es äußert sich beispielsweise durch eine Zunahme obstruktiver Miktionsstörungen bis hin zur Hydronephrose, oder Metastasenschmerzen bis zu Rückenmarkskompression mit Querschnittssymptomatik. In über 60 % treten zudem Hitzewallungen auf. Durch eine Verabreichung eines steroidalen Antiandrogens vor Behandlungsbeginn und über zwei Wochen kann das klinische Flare unterdrückt werden. (14,151)

An Substanzen stehen Buserelin, Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin zur Verfügung. Mit einem verabreichten 3-Monatsdepot kann in 10% der Patienten kein Abfall des Testosteronspiegels <50 ng/dl erreicht werden. (14,151)

Im Vergleich zur Orchidektomie liegen die Vorteile in der höheren Akzeptanz und der Reversibilität, jedoch gehen bei beiden die Libido und die erektile Funktion verloren (151).

1.4.2.1.1.3 GnRH-Antagonisten

Im Gegensatz zu den GnRH-Agonisten blockieren die Antagonisten die hypophysären GnRH-Rezeptoren und führen zu einem raschen Abfall des Testosteron ohne ein initiales Flare zu verursachen (14,151).

Für die hormonablative Therapie eines fortgeschrittenen PCa mittels GnRH-Antagonisten sind seit 2005 die Substanzen Abarelix und seit Februar 2007 Degarelix zugelassen (133).

Da jedoch aufgrund der Langzeit-Einnahme von Abarelix allergische Reaktionen auftraten, wurde die Weiterentwicklung dieser Substanz eingestellt (14).

Degarelix wird monatlich einer Initialdosis von 240 mg und einer Erhaltungsdosen von 80 mg subkutan verabreicht. Mehr als 95 % der Patienten erreichten am dritten Tag ein Kastrationsniveau. Allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet. (14)

1.4.2.1.1.4 Östrogene

In der Vergangenheit wurden Östrogene häufig als Monotherapie oder in Verbindung mit einer Orchiektomie eingesetzt. Aufgrund der Hemmung der LH-Sekretion wird die Androgen-Synthese in den Leydig-Zellen der Hoden inaktiviert. Obwohl Östrogene zudem eine kastrationsbedingten Osteoporose vorbeugen, ist diese Therapie wegen seiner kardiovaskulären Toxizität in der Hormontherapie des PCa obsolet. (151)

1.4.2.1.2 Antiandrogene

Die Funktion der Antiandrogene beruht auf der Hemmung der kompetitiven Bindung von 5 α -Dihydrotestosteron am Androgenrezeptor. Dabei wird zwischen steroidalen Antiandrogenen, wie Medroxyprogesteronacetat oder Cyproteronacetat und nichtsteroidalen (reinen) Antiandrogenene, wie Nilutamid, Flutamid und Bicalutamid unterschieden. Durch die zusätzlich gestagene Wirkung der steroidalen Antiandrogene wird die Testosteronsynthese in den Leydig-Zellen supprimiert. (151)

Cyproteronacetat wird als Monotherapie in zwei bis drei fraktionierten Dosen von je 100 mg verabreicht. In bis zu 40 % der Fälle kommt es dabei zu einer kardiovaskulären Toxizität. Die Datenlage bezüglich Medroxyprogesteronacetat ist auf wenige Studien beschränkt. Darin wird die Substanz mit einer eher geringen Effektivität assoziiert. (14)

Nichtsteroidale Antiandrogene wirken nur an den Androgenrezeptoren. Durch die Blockade des peripheren Rezeptors und der zentralen Rezeptoren im Hypothalamus, wird der negative Feedback Mechanismus verhindert. So kann unter einer Monotherapie das zirkulierende Testosteron auf ca. den 2-fachen Ausgangswert ansteigen. (151)

Nilutamide sind nicht für eine Monotherapie zugelassen. Flutamide haben eine Halbwertszeit von bis zu sechs Stunden und müssen daher dreimal täglich mit einer Dosis von 705 mg appliziert werden. Die Diarrhö ist dabei eine häufige

Nebenwirkung dieses Medikaments. Bicalutamid wird mit einer Dosis von 50 mg am Tag verabreicht. In 70 % der Fälle tritt eine Gynäkomastie und in 68 % Brustschmerzen auf. Enzalutamide sind neue Antiandrogene, die eine höhere Affinität zum Androgenrezeptor aufweisen als Bicalutamid. Dadurch wird der Transfer über den Androgenrezeptor vollständig blockiert und unterdrückt somit jegliche agonistische Aktivität. Enzalutamide wurden für die Therapie nach der Gabe von Docetaxel entwickelt. (14) Die Arbeitsgruppe um Scher et al. konnte einen Überlebensvorteil von 4,8 Monaten gegenüber einer Behandlung mit einem Placebo nachweisen (152).

Nebenwirkungen wie Diarrhö, Obstipation und Harnwegsinfekte wurden häufiger bei einer Einnahme von Bicalutamid beobachtet. Müdigkeit, Rückenschmerzen, Hitzewallungen, Hypertension und Appetitlosigkeit traten jedoch häufiger in Verbindung mit Enzalutamid auf. (153).

1.4.2.1.2.1 Antiandrogene Monotherapie

Die Ziele der Monotherapie liegen in der Reduktion bzw. in der Abmilderung der Nebenwirkungen.

Aufgrund seiner langen Halbwertszeit und der einmal täglichen Dosierung erwies sich das nichtsteroidale Antiandrogen Bicalutamid als Wirkstoff der Wahl. Neben der Erhaltung des sexuellen Interesses und der Vermeidung einer kastrationsbedingten Osteoporose, gelten positive Auswirkungen auf die körperliche Aktivität und die Psyche als Vorteile. Die häufigsten Nebenwirkungen sind Mastodynie oder Gynäkomastie, die durch den Anstieg des Östradiols verursacht werden. (151)

1.4.2.1.2.2. Maximale Androgenblockade (MAB)

Die Wirkung der Maximalen Androgenblockade beruht auf der Kombination einer chemischen oder operativen Kastration mit einem nichtseroidalen Antiandrogen. Dadurch kann die verbleibende Wirkung der adrenalen Androgene auf die Prostata blockiert werden. Nachteilig wirken sich die hohen Kosten und die additiven Nebenwirkungen auf diese Therapie aus. Zusätzlich konnte kein Vorteil auf das Gesamtüberleben erkannt werden. (140,151)

1.4.3. Therapie des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms

Obwohl eine hormonablative Therapie über längere Zeit den natürlichen Krankheitsverlauf bremsen dürfte, entsteht bei einem metastasierten Karzinom letztendlich eine Resistenz, die sich klinisch in einer weiteren Krankheitsprogredienz äußert. (151) Dieser hormonrefraktäre Status wird definiert als kontinuierlicher PSA-Anstieg trotz endokriner Therapie. Danach könnten sekundäre Hormonmanipulationen, Chemo-, Immun- und Radionuklidtherapien sowie knochenmodifizierende Substanzen und palliative Maßnahmen eingesetzt werden. (140)

Eine systemische Chemotherapie wird mit dem Zytostatikum Docetaxel in 2 oder 3-wöchigen Intervallen verabreicht. Für diese Therapie kommen Patienten mit viszerale Metastasen, Schmerzen, einer Anämie (Hämoglobin < 13 g/dl) und eine vorhergegangene Verabreichung von Estramustin in Frage. (14,133)

Neben Docetaxel stehen unter anderem Mitoxantron oder Estramustin als Zytostatika zur Verfügung (151).

Aufgrund der relativ geringen therapeutischen Breite der Chemotherapie sind Nebenwirkungen auch bei standardisierter Dosierung die Regel. Neben Neutropenie treten dabei Alopezie, Müdigkeit, Nausea, Diarrhö, neurosensorische Beschwerden und Obstipation als unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf. (151)

Eine drei wöchige Applikation von 75 mg/m² Docetaxel und Prednison zeigte eine signifikant erhöhte Überlebensdauer von 18,9 Monaten, im Vergleich zu 16,4 Monaten unter der Behandlung mit Mitoxantron. Zudem wurde eine Reduktion des Mortalitäts-Risikos um ca. 24 % nachgewiesen.(151)

Eine Kombination der beiden Zytostatika Docetaxel und Estramustin führte gegenüber der Therapie mit Mitoxantron und Prednison zu einer Erhöhung des progressionsfreien Überlebens. Jedoch wurden auch vermehrt Nebenwirkungen nachgewiesen. Aufgrund dessen ist eine Kombination mit Estramustin abzulehnen. (151)

Neuere Medikamente sind unter anderem Provenge, Jevtana und Zytiga.

Provenge (Sipuleucel-T) ist nach einer erfolglosen operativen oder medikamentösen Kastration eines metastasierten PCa bei asymptomatischen Patienten, bzw. Patienten mit nur milden Symptomen indiziert. Aus dem peripheren Blut werden dem Patienten monoklonale Zellen abgenommen, mit einem

Fusionsprotein vermischt und wieder zugeführt. Dieses Protein beinhaltet die Prostata-spezifische saure Phosphatase (PAP), die an dem Granulocyte Macrophage - colony stimulating Factor (GM-CSF), einem Aktivator der Immunzellen, gebunden ist und in den meisten Tumorzellen vorkommt. Dadurch wird im Körper eine Immunreaktion gegen PAP stimuliert. Somit kann das Überleben im Vergleich zu Placebo (21,7 Monate) auf 25,8 Monate verlängert werden. Dies bedeutet einen Gesamtüberlebensvorteil von 4,1 Monaten. Die häufigsten Nebenwirkungen sind unter anderem Schüttelfrost, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Kopfschmerz. Seltener können schwere Infektionen, Herzinfarkt oder andere kardiovaskuläre Ereignisse auftreten. (14,154)

Zytiga (Abirateronacetat) wird nach einer erfolglosen Behandlung eines metastasierten PCa durch Androgendeprivation oder nach Gabe von Dozetaxel bei asymptomatischen Patienten, bzw. Patienten mit nur milden Symptomen angewandt. Die tägliche Dosis von 1000mg wird in Form von Tabletten appliziert und soll nicht mit der Nahrung aufgenommen werden. Zytiga wird mit 10 mg Prednison oder Prednisolon kombiniert. Im Körper wird der Wirkstoff zu Abirateron umgewandelt. Dadurch wird Cytochrom P450 (CYP) 17, welches in den Hoden exprimiert wird und für die Androgen-Biosynthese verantwortlich ist, blockiert und stoppt somit die Testosteron Produktion. Aufgrund dieser Behandlung kann das Gesamtüberleben im Vergleich zu Placebo um 4,4 Monate verlängert werden. Die häufigsten Nebenwirkungen sind periphere Ödeme, Hypokaliämie, Hypertonie und Harnwegsinfekte. Zudem können Herzerkrankungen, Hepatotoxizität und Knochenbrüche auftreten. Tritt eine Hepatotoxizität auf, wird die Behandlung unterbrochen, oder mit einer reduzierten Dosis von 500 mg bis die Leberwerte wieder im Normbereich sind weitergeführt. Bleiben die Leberwerte jedoch trotz reduzierter Dosis unverändert oder verschlechtern sie sich, muss die Behandlung sofort unterbrochen werden. (155)

Jevtana steht Patienten mit vorangegangener Docetaxel Behandlung in Kombination mit einer täglichen Verabreichung von Prednison oder Prednisolon zur Verfügung. Die venöse Infusion erfolgt jede dritte Woche mit einer Dosis von 25 mg/m² Körperoberfläche. Der Wirkstoff Cabazitaxel hemmt die Zellteilung der Tumorzellen womit das Überleben im Vergleich zur Behandlung mit Mitoxantron (12,7 Monate) um 15,1 Monate verlängert werden kann. Der Überlebensvorteil stieg somit um 2,4 Monate. Anämie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombopenie und

Diarrhoe können als Nebenwirkungen auftreten. Im Falle dessen soll die Dosis auf 20 mg/m² Körperoberfläche herabgesetzt werden. Die Behandlung muss unterbrochen werden, falls trotz reduzierter Dosis die Nebenwirkungen sistieren. (156,157)

In 75% der Fälle metastasiert das Prostatakarzinom ossär. Die durch Knochenmetastasen verursachten Schmerzen können neben der medikamentösen Schmerztherapie durch eine zusätzliche Strahlentherapie behandelt werden. Mit Ansprechraten von bis zu 80 %, erlangen 10 bis 35 % der Patienten völlige Schmerzfreiheit. Für die hauptsächlich verwendeten Radionuklide Strontium und Samarium werden Gesamtdosen von 30 bis 35 Gy verwendet, die fraktioniert täglich über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen appliziert werden.(151)

In der Radionuklidtherapie wird seit 2013 Alpharadin (Radium-223) als Erstlinientherapie für Patienten mit symptomatischer, progredienter Erkrankung und ossärer Metastasierung verwendet. Dabei erhalten die Patienten sechs Injektionen in die Vene, wobei ein Abstand von vier Wochen zwischen den Injektionen eingehalten werden soll. Die Therapie wird mit einer Verbesserung der Lebensqualität und der Schmerzen und einer Verhinderung frühzeitiger Destruktionen im Knochen assoziiert. (14,158)

Die konservative Therapie der Knochenmetastasen erfolgte mit Zoledronsäure, einem Bisphosphonat und Vitamin D gekoppelt mit Kalzium um zusätzlich Komplikationen wie Rückenmarkskompressionen und Frakturen zu vermeiden. Die aseptische Kiefernekrose stellte dabei eine charakteristische Komplikation der Therapie dar. (14,151)

Ein neuerer Ansatz ist die Therapie mit Denosumab (Xgeva), einem humanen monoklonalen Antikörper, der an den Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL) bindet. RANKL ist für die Umwandlung, die Funktion und das Überleben der Osteoklasten und damit für den Knochenabbau verantwortlich. (14) Durch die Verabreichung konnte ein über 4,2 Monate anhaltendes, Knochenmetastasen freies Überleben erreicht werden (159).

Xgeva wird monatlich als Einzelinjektion (120 mg) subkutan appliziert und beugt Knochenfrakturen, Rückenmarkskompressionen und Komplikationen einer Strahlentherapie oder einer Operation vor (160).

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Dyspnoe, Diarrhö, Muskel- oder Knochenschmerzen, Schweißausbrüche, Zahnverlust, Kiefernekrose Hypokalziämie oder Hypophosphatämie (160).

1.4.4 Therapie des Biochemischen Rezidivs

Das biochemische Rezidiv wird definiert als der Wiederanstieg eines, nach einer kurativen Therapie des Prostatakarzinoms, gesunkenen PSA-Werts. (161)

Da der erneute Anstieg des PSA-Werts einer klinischen Progression vorausgeht, können frühzeitig entsprechende Therapien eingeleitet werden. Beinahe 50 % der Rezidive treten in den ersten zwei Jahren auf. Das Risiko für ein Auftreten eines biochemischen Rezidivs (BCR) wird in den Tumorstadien $\geq T2c$, einem PSA-Wert von über 15 ng/ml, einer Samenblaseninfiltration, einem Lymphknotenbefall, sowie einem Gleason-Score ≥ 8 gesehen. (161)

Treten Begleiterkrankungen auf, besteht ein hohes Komplikationsrisiko oder lehnt der Patienten weiter Maßnahme ab, wird auf eine Rezidiv-Therapie verzichtet. Eine weiterführende Diagnostik ist wegen der fehlenden Konsequenz nicht mehr notwendig. Die folgenden Untersuchungen sollten dann nur mehr symptomatisch sein. Insbesondere bei Patienten mit ungünstiger Prognose stellt das abwartende Verhalten eine Option dar. (133)

Eine Differenzierung zwischen einem lokalem und einem systemischem Rezidiv ist von klinischer Bedeutung. Dazu werden die PSA-Verdopplungszeit, das posttherapeutische Intervall, das primäre Tumorstadium und der Gleason-Score herangezogen. (133,161)

1.4.4.1 Therapie des Biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie

Sechs Wochen nach einer durchgeführten radikalen Prostatektomie muss der PSA-Wert auf den Nadir, den tiefsten Punkt abgesunken sein. Idealerweise fällt er dabei unter die Nachweisgrenze von 0,01 ng/ml.(161)

Wird in mindestens zwei Messungen nach einer durchgeführten radikalen Prostatektomie ein PSA-Wert von $> 0,2$ ng/ml bestätigt geht man von einem biochemischen Rezidiv aus (133).

Ein Nadir $< 0,2$ ng/ml zeigt ein um 11 % erhöhtes Risiko für eine spätere Progression. Wobei ein PSA-Wert von $> 0,4$ ng/ml eine fast 100 %ige Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs darstellt (161).

Kommt es nach einer radikaler Prostatektomie zu einem PSA-Anstieg aus dem Nullbereich sollte die perkutane Salvagestrahlentherapie (SRT) mit einer Dosis von mind. 66 Gy als Therapiemöglichkeit angeboten werden. Dabei sollte die Therapie möglichst frühzeitig begonnen werden (PSA vor SRT $< 0,5$ ng/ml). Die Lymphbahnen sollten dabei nicht mitbestrahlt werden. Durch die Anwendung moderner Bestrahlungstechniken kann die Rate an Nebenwirkungen gering gehalten werden. Die gängigsten Nebenwirkungen sind akute gastrointestinale und urogenitale Nebenwirkungen. (133)

Eine Knochenszintigraphie wird für asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv und einem PSA Wert < 10 ng/ml nicht empfohlen (133).

1.4.4.2. Therapie des Biochemischen Rezidivs nach Strahlentherapie

Wird in mindestens zwei Messungen nach einer alleinigen Strahlentherapie ein PSA-Anstieg von > 2 ng/ml bestätigt geht man von einem biochemischen Rezidiv aus (161).

Der Nadir wird im Gegensatz zur RPE erst nach durchschnittlich achtzehn Monaten erreicht. Im Einzelfall kann dies jedoch bis zu drei Jahre dauern. Nach einer Strahlentherapie kann ein vorübergehender PSA-Anstieg, ein sog. PSA-Bounce, auftreten. Dieser Anstieg kann mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 35 % bei Seed-Implantationen und nach einer EBRT beobachtet werden. Ein PSA-Bounce von $> 1,4$ ng/dl wird mit einer signifikant schlechteren metastasenfrien Überlebensrate assoziiert. (133)

Kommt es nach einer primären perkutanen Strahlentherapie oder einer Brachytherapie zu einem Rezidiv kann eine Salvageprostatektomie durchgeführt werden, wenn der PSA Anstieg mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht durch eine Metastasierung hervorgerufen wurde. Vor dieser Maßnahme sollte eine bioptische Sicherung angestrebt werden. Im Vergleich zur primären radikalen Prostatektomie treten bei der Salvageprostatektomie deutlich mehr unerwünschten Langzeitfolgen auf. (133)

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Patienten

Im Zeitraum von 11.01.2005 bis 11.09.2014 wurde an der Universitätsklinik für Urologie des Landeskrankenhauses Graz an 1151 Patienten eine radikale Prostatektomie durchgeführt. Das alleinige Einschlusskriterium war ein mittels retropubischer radikaler Prostatektomie therapiertes, diagnostisch gesichertes Prostatakarzinom. Von der Studie wurden Patienten mit einer vorangegangenen neoadjuvanten Therapie ausgeschlossen, sowie Patienten mit inzidentelle Karzinome, die durch TURP verursacht wurden.

2.2 Methoden

Die für die retrospektive Studie erforderlichen Daten wurden aus dem Elektronische Datenverarbeitungs- (EDV)-System Medocs des Landeskrankenhauses Graz entnommen und in die Prostatadatenbank der Universitätsklinik für Urologie eingefügt.

Die PSA-Werte wurden vor oder mindestens sechs Wochen nach der Biopsie, bzw. auch vor der digital rektalen Untersuchung gemessen.

Das klinische Stadium wurde durch Urologinnen und Urologen des Landeskrankenhauses Graz anhand einer digital rektalen Untersuchung bestimmt. Der BMI-Wert wurde durch die standardisierte Formel (Körpergewicht (kg)/Körpergröße (m)²) berechnet.

Der Zigarettenkonsum wurde anhand präoperativen Durchuntersuchungen, oder im Rahmen pflegerischer Aufnahmeprotokolle erhoben.

Die Lipidwerte Cholesterin und Triglyceride wurden ebenso aus dem EDV-System Medocs in die Datenbank übernommen.

2.3 Statistische Analyse

Die Analyse der Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm Statistical Package for the Social Science (SPSS) (Version 21.0 IBM, USA). Um die Population zu analysieren wurde eine deskriptive Statistik angewandt und um die einzelnen

Variablen zu vergleichen wurde eine 2-faktorielle Varianzanalyse mit den folgenden Funktionen verwendet:

1. Risikoklassifizierung nach D`Amico in drei Abstufungen (L, I, H)
2. Gleason-Score des radikalen Prostatektomie Präparates in drei Abstufungen (Gleason ≤ 6 , 7, ≥ 8)
3. Pathologisches Stadium in zwei Abstufungen (organbegrenzt, nicht organbegrenzt)

Das pT-Stadium wurde in die Gruppen pT2, 2a, 2b, 2c zu „organbegrenzt“ und pT3a und 3b zu „nicht organbegrenzt“ zusammengefasst.

Für die Berechnung wurden zwei Modelle herangezogen.

Im ersten Modell wurden die Auswirkungen der klinischen Faktoren auf die D`Amico Risikoklassifizierung, den Gleason-Score des Prostatektomiepräparates und die Wechselwirkung zwischen den beiden analysiert.

Im zweiten Modell wurden die Auswirkungen der klinischen Faktoren auf die D`Amico Risikoklassifizierung, das Pathologische Stadium und die Wechselwirkung zwischen den beiden untersucht.

Als abhängige Variablen wurden herangezogen:

- Alter in Jahren
- BMI kg/ m^2
- Körpergewicht in kg
- Körpergröße in cm
- Cholesterin mg/dl
- Triglyceride. mg/dl

- Raucherstatus
- Peak Years PY

Durch univariater Varianzanalyse wurden Unterschiede in den Mittelwerten der einzelnen Variablen untersucht.

Die Überprüfung der Homogenität der Gruppen wurde mittels Levene-Test durchgeführt.

Als statistisch signifikant galt eine Wahrscheinlichkeit von ($p < 0,05$).

3. ERGEBNISSE

Das untersuchte Patientekollektiv umfasste 1151 Männer, die sich zwischen 11.01.2005 und 11.09.2014 am Landeskrankenhaus Graz einer radikalen Prostatektomie unterziehen ließen.

Das Alter der Männer lag zwischen 39 und 76 Jahren und betrug im Mittel 61 Jahre. Der durchschnittliche PSA Wert betrug um die 8 ng/ml und reichte von 0,65ng/ml bis 129 ng/ml.

Bei 892 (77,5 %) Patienten wurde ein Cholesterinwert erhoben. Der dabei errechnete Mittelwert betrug 202,6 mg/dl. Der kleinste Wert wurde mit 73 mg/dl angegeben, wobei bis zu 336,0 mg/dl erreicht wurden.

Die Spannweite der Triglyceride war um einiges breiter (zwischen 4,9 bis 893,0 mg/dl), betrug im Mittel jedoch um die 148 mg/dl.

Die durchschnittliche Größe der Patienten wurde mit 175 cm angegeben und reichte von 99 cm bis 198 cm.

Im Mittel betrug der BMI-Wert 27,1. Die berechneten Werte reichten hingegen von 17,5 bis 37,9.

Bei 1102 (95,7 %) Patienten konnte ein Raucherstatus erhoben werden. Dabei gaben 818 Männer an nicht, bzw. 284 Männer an zu rauchen. Bei nur 212 (18,4 %) Patienten konnte eine Aussage bezüglich der Pack Years getroffen werden. Im Mittel wurden 34,6 Pack Years berechnet. Die Spannweite reichte 2 bis 105 Pack Years.

Wegen fehlender Angaben mussten in mehreren Rubriken Patienten aus dem Kollektiv ausgeschlossen werden. Auf Grund dessen konnte eine präoperative Risikostratifizierung nach D'Amico bei 1033 (89,7%) durchgeführt werden.

In der Gruppe des Pathologischen Stadiums blieben noch 1144 (99,4 %) Männer (78% waren dabei organbegrenzt) zur Berechnung übrig.

Bei 1127 (97,9 %) Patienten der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates zur Analyse herangezogen werden (35,8 % \leq 6, 50,6 % = 7, 13,7 % \geq 8).

Deskriptive Statistik

	N	MIN.	MAX.	M
ALTER (A)	1150	39,0	76,0	61,3
PSA (NG/ML)	1138	0,65	129,00	7,95
CHOL. (MG/DL)	892	73,0	336,0	202,6
TG (MG/DL)	879	4,9	893,0	148,3
GRÖßE (CM)	1124	99	198	175,3
BMI (KG/M²)	510	17,5	37,9	27,1
PY	212	2,0	105,0	34,6
	N	JA (%)	NEIN (%)	
RAUCHERST.	1102	284 (25,8)	818 (74,2)	
	N	LOW (%)	INTERMEDIATE	HIGH (%)
D`AMICO	1033	452 (43,8)	387 (37,5)	194 (18,8)
	N	SUSPEKT (%)	INSUSPEKT (%)	
TASTBEFUND	1067	311 (29,1)	756 (70,9)	

Tab. 10: Klinische Daten (CHOL = Cholesterin, TG = Triglyceride, PY = Pack Years, RAUCHERST. = Raucherstatus, MAX. = Maximum, MIN. = Minimum, M = Mittelwert)

	N	≤ 6 (%)	7 (%)	≥ 8 (%)
GS	1127	406 (35,8)	570 (50,6)	154 (13,7)
	N	ORGANB. (%)	N. ORGANB. (%)	
PAT. STAD.	1144	892 (78)	252 (22)	

Tab. 11: Pathologische Daten (Gleason-Score des Prostatektomiepräparates), (PAT. STAD. = Pathologisches Stadium, ORGANB. = Organbegrenzt, N. ORGANB. = Nicht Organbegrenzt)

Mittels univariater Varianzanalyse wurde der Einfluss der einzelnen klinischen Faktoren auf tumorbiologische Merkmale, wie pathologisches Tumorstadium, Gleason-Score des Prostatektomiepräparates und der Risikoklassifikation nach D`Amico analysiert.

Die Berechnung der Einflussfaktoren auf die präoperative Risikostratifizierung nach D`Amico und den Gleason-Score des Prostatektomiepräparates und die Wechselwirkung zwischen den beiden wurde untersucht und hat, wie in Tab. 13 ersichtlich, für die Faktoren Rauchen, BMI, Größe, Cholesterin, Triglyceride und Pack Years keine Signifikanz ergeben.

Allein das Alter als Einflussfaktor auf D`Amico und Gleason-Score konnte in Bezug auf den Gleason-Score eine Signifikanz von $p = 0,020$ aufweisen.

	D´AMICO (P-WERT)	GLEASON-SCORE (P-WERT)
ALTER	0,096	0,020
RAUCHER	0,963	0,415
BMI	0,107	0,225
GRÖßE	0,755	0,550
CHOLESTERIN	0,552	0,373
TRIGYCERIDE	0,611	0,790
PACK YEARS	0,615	0,224

Tab. 12: Univariate Analyse über Auswirkungen klinischer Faktoren auf die präoperative Risikostratifizierung nach D´Amico und auf den Gleason-Score des Prostatektomiepräparates (Modell 1)

Die Berechnung der Einflussfaktoren auf D´Amico und Pathologisches Stadium und die Wechselwirkung zwischen den beiden wurde untersucht und hat, wie in Tab. 14 ersichtlich, für die Faktoren Rauchen, BMI, Größe, Cholesterin, Triglyceride und Pack Years ebenfalls keine Signifikanz ergeben.

Erneut konnte nur das Alter als Einflussfaktor auf DAmico und Path. Stadium in Bezug auf das Pathologische Stadium und auf D´Amico eine Signifikanz von $p = 0,036$ (D´Amico) bzw. $p = 0,003$ (Path. Stadium) aufweisen.

	D`AMICO (P-WERT)	PATH. STADIUM (P-WERT)
ALTER	0,036	0,003
RAUCHER	0,181	0,060
BMI	0,083	0,416
GRÖÙE	0,191	0,427
CHOLESTERIN	0,692	0,666
TRIGYCERIDE	0,355	0,815
PACK YEARS	0,489	0,395

Tab. 13: Univariate Analyse über Auswirkungen klinischer Faktoren auf die präoperative Risikostratifizierung nach D`Amico und auf das Pathologische Stadium (Modell 2) (PATH. STADIUM = Pathologisches Stadium)

4. DISKUSSION

Das Prostatakarzinom ist der häufigste maligne Tumor des Mannes und trägt wesentlich zur Karzinom-spezifischen Mortalität bei Männern bei. Die Identifizierung der Risikofaktoren stellt daher einen bedeutenden Bestandteil der durchgeführten Studien dar.

In der rezenten Literatur gibt es Hinweise, dass Übergewicht und die Körpergröße Risikofaktoren für fortgeschrittene Tumorstadien und die Tumoraggressivität des Prostatakarzinoms darstellen (63,65,83,162). Zudem gibt es Behauptungen, dass sich Rauchen in ähnlicher Weise nachteilig auf das Tumorverhalten auswirkt (49). Ebenso wurden Studien publiziert, die keine Korrelation zu einem aggressiveren Tumorstadium nachwiesen (59,69). Einschränkend könnte hierbei sein, dass der Einfluss dieser Faktoren oftmals nur für sich alleine und nicht in Abhängigkeit zu einander untersucht wurde.

In unserer Studie analysierten wir daher den Zusammenhang zwischen verschiedenen anthropometrischen Faktoren (Körpergröße und BMI) sowie das Rauchverhalten als mögliche Einflussfaktoren auf die Aggressivität des Prostatakarzinoms. Als Aggressivitätsmerkmale wurden dabei der Gleason-Score, das pathologische Tumorstadium und die präoperative Risikostratifizierung nach D`Amico herangezogen.

Engeland et al. untersuchten 2003 den Zusammenhang zwischen, dem BMI Wert und einem erhöhten Risiko eines PCa. Gemessen wurden 952.142 Männer in einem Nachsorgezeitraum von ca. 21 Jahren, wobei 333.300 Patienten ein histologisch verifiziertes Karzinom hatten. Ihren Erkenntnissen zufolge konnte ein linearer Anstieg des Risikos zur Steigerung des BMI Wertes nachgewiesen werden. Bemerkenswert war die Erkenntnis, dass besonders in der Altersgruppe der 50 bis 59 Jährigen, die im Alter von ca. 45 Jahren fettleibig waren, das Relative Risiko (RR: 1,58) am höchsten war. Höhere Altersgruppen konnten nur einen moderaten Anstieg des Risikos nachweisen. (64)

Zwar konnte ebenfalls ein Zusammenhang in den beiden Meta-Analysen von Bergström et al. und MacInnis et al. erkannt werden, die Assoziation zwischen BMI und einem erhöhten Risiko war jedoch bei beiden sehr gering (65,76).

Dem entgegen konnte Hsing et al. und Baillargeon et al. keinen Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI-Wert und einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko nachweisen (77,163).

Porter et al. konnten in ihrer Studie einen inversen Zusammenhang belegen. Jene Männer mit einem BMI-Wert $> 29 \text{ kg/m}^2$ hatten dabei das niedrigste Risiko. (79)

Die Divergenz zwischen den Ergebnissen könnte in der Größe des Patientenkollektivs liegen. Die Studie um Baillargeon et al. bezog sich lediglich auf 152 Patienten, wohingegen Engeland et al. mit 333.300 Teilnehmern ein deutlich größeres Kollektiv untersuchte. Hsing et al. hatte mit 238 Patienten ebenso ein eher kleines Patientenkollektiv. Zudem lag bei beiden das durchschnittliche Alter bei den Patienten über 60 Jahre, wodurch das erhöhte Risiko im Alterssegment der 50 bis 59-jährigen nicht separat beurteilt wurde.

Die Arbeitsgruppe um Rodriguez et al. umfasste in ihrer Studie zwei zeitlich auseinanderliegende Kohorten. Zusammen wurde bei 964.841 Patienten der Zusammenhang zwischen Adipositas und einer Erhöhung der Mortalitätsrate untersucht. In beiden Kohorten konnte ein RR von 1,27 bzw. 1,21 nachgewiesen werden. (78)

Bereits 1988 wurde von Severson et al. vermutet, dass für die Untersuchung der Körpermaße, in Verbindung mit dem Prostatakarzinom, vorzugsweise die Lean Body Mass (LBM) herangezogen werden sollte. Durch eine Überproduktion von Androgenen, die zu einer Hypertrophie der Skelettmuskeln führt, könnte eine länger anhaltende Imbalance ein erhöhtes Risiko für ein PCa darstellen. (164)

Andersson et al. untersuchten 1997 an 2368 Prostatakarzinompatienten den Zusammenhang zwischen anthropometrischen Faktoren wie BMI, Gewicht, Größe und LBM und der Inzidenz bzw. der Mortalität. Die Arbeitsgruppe gliederte entgegen der World Health Organization- (WHO) Einteilung die BMI-Werte in Bereiche zwischen $< 22,1$ bis $> 26,2$ ein. Ein erhöhtes relatives Risiko von 1,13 konnte bezüglich der Inzidenz in der Gruppe mit einem BMI von $> 26,2$, bzw. ein RR von 1,4 für die Mortalität nachgewiesen werden. Zudem konnte für die LBM von $> 62 \text{ kg}$ eine Erhöhung des RR für die Inzidenz auf 1,17 und für die Mortalität auf 1,26 nachgewiesen werden. (70)

Die Frage nach dem Zusammenhang bezüglich der Adipositas und der Aggressivität des Prostatakarzinoms wurde in zwei Meta-Analysen behandelt. MacInnis et al. und die Arbeitsgruppe um Discacciati et al. konnten sowohl einen

inversen Zusammenhang zwischen einem lokalisierten PCa (GS 1 bis 4) und einem erhöhten BMI-Wert, als auch eine direkte Assoziation zwischen einer Erhöhung des BMI um 5 kg/m^2 und einem fortgeschrittenen (GS 8 bis 10) Karzinom nachweisen. (65,82) Diesen Erkenntnissen entsprachen auch die Ergebnisse von Vidal et al., die Adipositas mit einem verminderten Risiko für ein Low-Grade (GS ≤ 6) und einem erhöhten Risiko für ein High-Grade (GS ≥ 7) Karzinoms assoziierten (83).

Die in unserer Studie durchgeführte Berechnung des BMI auf die klinische Risikogruppen nach D'Amico und Pathologisches Stadium bzw. Gleason-Score des Prostataktomiepräparates und die Wechselwirkung zwischen den beiden wurde untersucht und hat keine Signifikanz ergeben.

Somit konnte in unserem untersuchten Kollektiv eine Steigerung des BMI nicht mit einem erhöhten Risiko für ein aggressiveres Tumorstadium in Verbindung gebracht werden. Die Ergebnisse der Vorstudien bezüglich der Aggressivität konnten nicht bestätigt werden, da weder ein Zusammenhang zwischen BMI und lokalem, fortgeschrittenen, Low- oder High-Grade Karzinomen erkannt wurde.

Limitierend auf das Ergebnis könnte sich jedoch die alleinige BMI-Messung vor der Operation ausgewirkt haben. Die Patienten waren im Durchschnitt über 61 Jahre wodurch die Hypothese, dass eine in frühen Jahren bereits aufgetretene Adipositas mehr Gewicht in der Risikostratifizierung hätte, nicht bestätigt werden konnte. Ebenso könnte der BMI durch Karzinom bedingten Gewichtsverlust verfälscht worden sein. Zudem repräsentierte das von uns ausgewählte Patientenkollektiv nur eine selektive Gruppe. So wurde der Risikofaktor nur auf Personen mit vorangegangener RPE bezogen. Die meisten Studien analysierten jedoch bioptisch diagnostizierte Karzinome. Diese Einschränkung könnte somit auch einen Einfluss auf die Berechnungen der anderen Faktoren gehabt haben. Möglich wäre auch, dass durch gewisse Faktoren wie Adipositas und damit verbundene Komorbiditäten, wie Diabetes oder Gefäßerkrankungen, eine operative Sanierung gegen andere therapeutische Maßnahmen abgewogen und aufgrund dessen abgelehnt wurde.

Die Arbeitsgruppen um Mondul et al. und Platz et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Cholesterin und dem Risiko für das Auftreten eines Prostatakarzinoms. Sie konnten keinen Zusammenhang zwischen einem erhöhten Cholesterin-Spiegel und der Inzidenz eines Prostatakarzinoms im Allgemeinen und für fortgeschrittene Karzinome (Platz et al. GS 2 bis 6, 7) nachweisen. (93,165)

Kurz darauf veröffentlichte Mondul et al. eine Studie von 29.093 Rauchern, in der er belegen konnte, dass Männer mit höheren Serum Cholesterin-Spiegel ein erhöhtes Risiko hatten (HR 1,22). Zudem war das Risiko für ein fortgeschrittenes Karzinom erhöht (HR 1,85). (94)

Die Inkongruenz zwischen den Ergebnissen kann sich nicht durch die Anzahl der Teilnehmer erklären lassen, da die Fälle an diagnostizierten Karzinomen in allen drei Studien ungefähr gleich war. Möglicherweise könnte jedoch die Tatsache, dass die Patienten in der aktuelleren Studie allesamt Raucher waren einen Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben.

Jacobs et al. kam in seiner 2012 veröffentlichten Studie zur gleichen Konklusion wie die Kollegen Mondul und Platz zuvor. Von den 14.241 Patienten entwickelten 236 in den Jahren der Nachbehandlung ein Prostatakarzinom. Sie konnten nachweisen, dass weder das Gesamt-Cholesterin, noch LDL oder HDL einen Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko eines aggressiven Tumors hatten. (166)

Diesen Erkenntnissen widersprachen Farwell et al. und Shafique et al., die in ihren Arbeiten belegten, dass ein höherer Cholesterin-Spiegel mit einem Auftreten von High-Grade Karzinomen (Farwell: $GS \geq 7$, Shafique: $GS \geq 8$) assoziiert war (95,96). Obwohl die Studie von Shafique et al. 12.926 Patienten umfasste, traten während der 37-jährigen Nachbeobachtungsphase nur 650 Prostatakarzinome auf. Der Zeitraum der Nachbeobachtung war in dieser Studie jedoch bedeutend länger als die Zeitspanne zwischen 1993 und 1996 in der Arbeit von Platz et al. Diese wiederum konnte beinahe doppelt so viele Teilnehmer aufweisen. Eine mögliche Ursache die zu den unterschiedlichen Ergebnissen führte, könnte die Tatsache sein, dass Farwell et al. die Auswirkung der Cholesterinerhöhung zwischen einer Behandlung mit Statinen und einer mit Antihypertensivern verglich. Dadurch ist es schwer die Resultate auf die Gesamtbevölkerung hochzurechnen.

Die in unserer Studie durchgeführte Berechnung des Cholesterin-Spiegels auf die klinische Risikogruppen nach D'Amico und Pathologisches Stadium bzw. Gleason-Score des Prostatektomiepräparates und die Wechselwirkung zwischen den beiden wurde untersucht und hat keine Signifikanz ergeben.

Eine Erhöhung des Cholesterin-Spiegels konnte keine Assoziation bezüglich eines aggressiveren Tumorstadiums zeigen. Dadurch ließen sich die Ergebnisse der Vorstudien von Platz et al, Mondul et al. und Jacobs et al. bestätigen.

Das Cholesterin ist ein sehr häufig gemessener Wert und lässt abgesehen von Messfehlern auf ein sehr exaktes Ergebnis schließen. Die Erhebung wurde jedoch langsam von niedergelassenen Fachärztinnen und Fachärzten oder Allgemeinmedizinerinnen und Allgemeinmedizinern übernommen, wodurch die Dokumentation nicht im Medocs einsehbar war und somit die Daten nicht der Analyse zur Verfügung standen. Einzig ein erhöhter Cholesterin Wert wurde gelegentlich übermittelt. Da dieser jedoch durch die Einnahme von zum Beispiel Statinen beeinflusst worden sein könnte und somit keine Erhöhung des Cholesterins zum Zeitpunkt der Operation erkennen ließ, konnten diese Personen nicht erfasst werden.

Die 2016 veröffentlichte Studie von Bulla et al. untersuchte den Zusammenhang zwischen Triglyceriden und dem Prostatakarzinomrisiko. Aus 44.382 Teilnehmern wurde bei 22.249 ein PCa diagnostiziert. Die Arbeit konnte jedoch keine Assoziation zwischen einem erhöhten Triglycerid-Spiegel und einem erhöhten Risiko nachweisen. (167)

Im gleichen Jahr publizierten Arthur et al. eine 14.294 Prostatakarzinom-Patienten umfassende Studie. Die Daten, die im Zeitraum zwischen 1996 und 2011 gesammelt wurden, konnten einen Zusammenhang zwischen Hypertriglyceridämie und dem Auftreten eines High-Grade PCa ($GS \geq 8$) belegen. Weitere, die Aggressivität thematisierende, Studien konnten nicht gefunden werden.

Die in unserer Studie durchgeführte Berechnung des Triglycerid-Spiegels auf die klinische Risikogruppen nach D'Amico und Pathologisches Stadium bzw. Gleason-Score des Prostatektomiepräparates und die Wechselwirkung zwischen den beiden wurde untersucht und hat keine Signifikanz ergeben.

Eine Erhöhung des Triglycerid-Spiegels konnte dadurch keine Assoziation bezüglich eines aggressiveren Tumorstadiums zeigen. Dadurch ließ sich das Ergebnis der Arbeitsgruppe um Arthur et al. nicht bestätigen.

Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Studien, die die Auswirkung der Triglyceride auf die Aggressivität eines Prostatakarzinoms beziehen, konnte kein Vergleich zu anderen Studien vorgenommen werden.

Die 1997 publizierte Studie von Andersson et al. behandelte neben BMI auch den Zusammenhang zwischen Körpergröße und dem Risiko eines Prostatakarzinoms.

Sie konnten nachweisen, dass das Relative Risiko sowohl für die Inzidenz, als auch für die Mortalität bei vermehrter Körpergröße anstieg. Männer, die eine Größe unter 172 cm aufwiesen, zeigten bezüglich der Inzidenz ein RR von 1,0. Wurde jedoch eine Körpergröße über 180 cm gemessen, stieg das RR auf 1,14. In Bezug auf die Mortalität konnte ein Anstieg von RR: 1,0 auf RR: 1,28 belegt werden. (70)

Engeland et al. konnten diesen Zusammenhang bestätigen. Der größte Mann in ihrer Studie hatte im Vergleich zum kleinsten ein RR von 1,72. Die Männer, die die geringste Größe aufwiesen waren jedoch Lappen, deren Inzidenz generell niedrig eingestuft wurde. (64)

Diesen Erkenntnissen standen die der Arbeitsgruppe um Schuurman et al. gegenüber. Sie konnten keine Assoziation zwischen vermehrter Größe und einem erhöhten Prostatakarzinomrisiko nachweisen (72).

In der Studie von Andersson et al. waren 30 % der Teilnehmer unter 30 Jahre, hingegen nur 8,5 % der Männer über 60 Jahre. Die Altersspannweite in der Studie von Engeland et al. reichte ebenfalls von 20 bis 74 Jahre, wohingegen die Männer in der Studie von Schuurman et al. zwischen 55 und 69 Jahre waren.

Möglicherweise konnte das Miteinbeziehen jüngerer Teilnehmer die positive Assoziation in den Studien erklären. Dieser Hypothese liegt der Zusammenhang zwischen der Beeinflussung des IGF-1 in der Kindheit und einem erhöhten PCa-Risiko zugrunde.

Möller et al. konnte mit der Fortsetzung der Arbeit von Giovannucci et al. deren Ergebnisse bezüglich der Aggressivität bestätigen. Beide Studien konnten einen Zusammenhang zwischen vermehrter Größe und einem erhöhten Risiko eines fortgeschrittenen Tumorstadiums (T3b/T4 N1, M1, letal) nachweisen. Besonders eine Körpergröße ab 73 Inches zeigte ein erhöhtes Risiko (RR: 1,66) für tödliche Prostatakarzinome. Mit einer Steigerung um je 2 Inches erhöhte sich das Risiko an einem PCa zu sterben um 15 %. Es konnte kein Zusammenhang mit einem High-Grade Karzinom (GS 8 bis 10), jedoch eine inverse Assoziation zu einem Low-Grade Tumor (GS 2 bis 6) erkannt werden. (63,162)

Zuccolo et al. hingegen konnte eine Assoziation zwischen Körpergröße und einem High-Grade PCa (GS \geq 7) (Odds-Ratio (OR. 1,23)), nicht jedoch zu einem Low-Grade Karzinom (GS < 7) (OR. 0,99) erkennen. (69)

Die Divergenz in den Ergebnissen der High-Grade Gruppen könnte in der unterschiedlichen Definition liegen. In der Studie von Zuccolo et al. wurden 402

Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 7 dieser Gruppe zugeteilt. Möller et al. definierte sie als Gleason-Score 8 bis 10 mit 707 Patienten, wobei Gleason-Score 7 unabhängig davon analysiert wurde und daher nicht in die High-Grade Karzinome miteinbezogen wurde.

Die durchgeführte Berechnung der Körpergröße auf die klinischen Risikogruppen nach D'Amico und Pathologisches Stadium bzw. Gleason-Score des Prostatektomiepräparates und die Wechselwirkung zwischen den beiden wurde untersucht und hat keine Signifikanz ergeben.

Eine Erhöhung der Körpergröße konnte keine Assoziation bezüglich eines aggressiveren Tumorstadiums zeigen. Dadurch konnten die Ergebnisse der Studien um Möller et al. und Zuccolo et al. nicht bestätigt werden.

Limitierend könnte sich das Patientenkollektiv unserer Studie auf das Ergebnis ausgewirkt haben. Bei 1127 Patienten konnte der Gleason-Score des Prostatektomiepräparates zur Analyse herangezogen werden. Jedoch wiesen nur 154 Patienten einen Gleason-Score ≥ 8 auf. Zudem wurde die Größe nur im Jahr der Operation herangezogen. Eine Anamnese bezüglich der Größe in der Pubertät hätte vielleicht neue Erkenntnisse ergeben.

Im Jahr 2000 veröffentlichten Lotufo et al. die Ergebnisse ihrer Studie. Unter den 996 diagnostizierten Prostatakarzinomen konnten sie keine signifikante Assoziation zwischen der Anzahl an gerauchten Zigaretten, den Pack Years, oder der Dauer des Zigarettenkonsums und Inzidenz bzw. der Mortalität nachweisen. (60)

Watters et al. behandelte in seiner Studie von 2009 ebenfalls die Auswirkungen des Rauchens auf das Prostatakarzinom. In ihrer prospektiven Arbeit konnten sie belegen, dass Raucher und ehemalige Raucher ein erniedrigtes Prostatakarzinomrisiko aufwiesen. Jedoch war die Wahrscheinlichkeit für Raucher daran zu sterben höher (HR: 1,69). Ein Zusammenhang zwischen Rauchen und fortgeschrittenen Karzinomen (T3-T4, N1, M1) konnte nicht gefunden werden. (59)

Rodriguez et al. analysierte 1997 ein Patientenkollektiv von 450.279 Teilnehmern, die bei Studienaufnahme tumorfrei waren. Während der neun jährigen Nachbehandlungszeit wurde bei 1.748 Männern ein Prostatakarzinom diagnostiziert. Eine Assoziation zwischen Rauchern und einem tödlichen Karzinom konnte daraufhin nachgewiesen werden (RR: 1,34). Dieses Risiko war bei den

jüngeren Teilnehmern größer und viel so von einer RR von 1,83 bei den unter 60-Jährigen auf 1,11 bei den Männern über 80 Jahren. (52)

Moreira et al. konnten zudem einen Zusammenhang zwischen Rauchen und einem erhöhten Risiko eines BCR (HR: 1,25), dem Auftreten von Metastasen (HR: 2,64) einem CRPC (HR: 2,62) und einer generell erhöhten Mortalität (HR: 2,14) nach einer durchgeführten radikalen Prostatektomie nachweisen (49).

Obwohl bei einigen Studien eine erhöhte Mortalität beschrieben wurde, konnten kaum Hinweise bezüglich der Auswirkung auf die Aggressivität gefunden werden.

Die durchgeführte Berechnung des Raucherstatus auf die klinischen Risikogruppen nach D'Amico und Pathologisches Stadium bzw. Gleason-Score des Prostatektomiepräparates und die Wechselwirkung zwischen den beiden wurde untersucht und hat keine Signifikanz ergeben.

Die Analyse des Raucherstatus konnte dadurch keine Assoziation bezüglich eines aggressiveren Tumorstadiums zeigen. Dadurch konnte das Ergebnis der Studie um Watters et al. bestätigt werden.

Obwohl der Raucherstatus bei vielen Patienten angegeben war, konnte bei 284 Männern ein positiver Status erhoben werden. Zudem repräsentieren die Daten die Eigenangaben der Männer, die womöglich ähnlich wie bei einem Alkoholkonsum wissentlich von der Testperson selbst verfälscht wurden. Ebenfalls könnte die Angabe der Pack Years herabgesetzt worden sein, wodurch die Ergebnisse keinen wahren Aufschluss über die Assoziation liefern konnten.

Ein Vorteil unserer Studie stellt das im Vergleich zu manchen anderen Studien große Patientenkollektiv mit 1151 Männern dar.

Zudem konnten in einer Zeitspanne von beinahe zehn Jahren ausreichend Daten zur Analyse erhoben werden.

Limitierend könnte sich das hohe durchschnittliche Alter von über 60 Jahren auf die Ergebnisse ausgewirkt haben. Da neben dem BMI-Wert auch die Körpergröße und der Raucherstatus altersabhängige Ergebnisse in unserer Studie aufwiesen.

Nachteilig könnten sich auch die Angaben bezüglich des Raucherstatus ausgewirkt haben. Es besteht die Möglichkeit, dass durch Erinnerungslücken seitens der Patienten ein Recall Bias auftrat und somit keine Assoziation nachgewiesen werden konnte.

Zusammenfassend konnte für keinen der Einflussfaktoren eine signifikante Assoziation belegt werden. Trotz fehlender Korrelation können diese Faktoren dennoch in zweiter Linie individuelle Auswirkungen auf die diagnostische und therapeutische Entscheidungsfindung haben. So könnte Adipositas indirekt durch die Entscheidung des Anästhesisten gegen eine operative Sanierung einen Einfluss nehmen.

Da in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur die anthropometrischen Faktoren und der Raucherstatus kontrovers diskutiert werden, bedarf es weiterer medizinischer Forschung um eine endgültige Aussage zu treffen.

5. LITERATURVERZEICHNIS

1. **Campbell MF, Wein AJ, Kavoussi LR.** Campbell-Walsh urology 9. Aufl. Philadelphia: W.B. Saunders; 2007.
2. **Hautmann R, Gschwend JE, Hautmann-Gschwend.** Urologie: mit 138 Tabellen. 5. aktualisierte Aufl. Berlin: Springer; 2014. 572 S.
3. **Waldeyer A.** Waldeyer - Anatomie des Menschen. 19. Aufl. Berlin/Boston: De Gruyter; 2012. 1176 S.
4. <http://vignette1.wikia.nocookie.net/ranzcrpart1/images/a/a7/Prostate-Anatomy.JPG/revision/latest?cb=20150516034153>, zugegriffen am 8. März 2016
5. **Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K.** Innere Organe: 122 Tabellen. 4., überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2015. 493 S.
6. **Welsch U, Deller T, Kummer W.** Lehrbuch Histologie. 4. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2014. 699 S.
7. <http://www.prostate-cancer.com/prostate-cancer-treatment-overview/overview-prostate-anatomy.html>, zugegriffen am 8. März 2016
8. **Selman SH.** The McNeal Prostate: A Review. Urology. Dezember 2011;78(6):1224–8.
9. http://www.ufrgs.br/immunovet/molecular_immunology/reproduction.html, zugegriffen am 8. März 2016
10. http://www.urologielehrbuch.de/prostataanatomie_02.html, zugegriffen am 8. März 2016
11. <http://prostata.de/prostatafunktion.html> Prostata.de, zugegriffen am 8. März 2016
12. **Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer. 15. Dezember 2010;127(12):2893–917.
13. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp>, zugegriffen am 7. April 2016
14. **Bolla M, van Casteren NJ, Cornford P, Culine S, Joniau S, Lam T.** Guidelines on. 2015, zugegriffen am 12. Oktober 2015; Verfügbar unter: http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LRV2-2015.pdf
15. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/prostata/index.html, zugegriffen am 8. März 2016

16. <http://www.statistik.at/wcm/idc/groups/b/documents/webobj/mdaw/mdiw/~edi sp/020532.gif>, zugegriffen am 8. März 2016
17. <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/prostate-new.asp>, zugegriffen am 8. März 2016
18. **Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K.** Age-Specific Risk of Incident Prostate Cancer and Risk of Death from Prostate Cancer Defined by the Number of Affected Family Members. *Eur Urol.* August 2010;58(2):275–80.
19. **Jansson KF, Akre O, Garmo H, Bill-Axelsson A, Adolfsson J, Stattin , u. a.** Concordance of Tumor Differentiation Among Brothers with Prostate Cancer. *Eur Urol.* Oktober 2012;62(4):656–61.
20. **Hemminki K.** Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol.* April 2012;30(2):143–8.
21. **Duerden M.** What are hazard ratios? *Lond Hayward Med Commun.* 2009, zugegriffen am 10. März 2016; Verfügbar unter: http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/what_are_haz_ratios.pdf
22. **Bratt O.** Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *J Urol.* 2002;168(3):906–13.
23. **Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, Huang S-C, Stoffel EM, Kastrinos F, u. a.** Elevated Risk of Prostate Cancer Among Men With Lynch Syndrome. *J Clin Oncol.* 10. Mai 2013;31(14):1713–8.
24. <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-risk-factors> cancer.org, zugegriffen am 8. März 2016
25. **Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, u. a.** International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* Juni 2012;61(6):1079–92.
26. **Powell IJ, Bock CH, Ruterbusch JJ, Sakr W.** Evidence Supports a Faster Growth Rate and/or Earlier Transformation to Clinically Significant Prostate Cancer in Black Than in White American Men, and Influences Racial Progression and Mortality Disparity. *J Urol.* Mai 2010;183(5):1792–7.
27. **Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, Euling S, Ho S, Landolph J, u. a.** Human prostate cancer risk factors. *Cancer.* 15. November 2004;101(S10):2371–490.
28. **Lynch HT, Kosoko-Lasaki O, Leslie SW, Rendell M, Shaw T, Snyder C, u. a.** Screening for familial and hereditary prostate cancer: Screening in prostate cancer families. *Int J Cancer.* 1. Juni 2016;138(11):2579–91.

29. <http://www.urologielehrbuch.de/prostatakarzinom.html>, zugegriffen am 4. Juni 2016
30. **Morgentaler A.** Testosterone and Prostate Cancer: An Historical Perspective on a Modern Myth. *Eur Urol.* November 2006;50(5):935–9.
31. **Ribeiro R, Lopes C, Medeiros R.** Leptin and prostate: implications for cancer prevention – overview of genetics and molecular interactions. *Eur J Cancer Prev.* 2004;13(5). Verfügbar unter: http://journals.lww.com/eurjcancerprev/Fulltext/2004/10000/Leptin_and_prostate_implications_for_cancer.2.aspx, zugegriffen am 8. März 2016
32. **Chen T, Holick M.** Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment. *Trends Endocrinol Metab.* November 2003;14(9):423–30.
33. **Gao X, LaValley MP, Tucker KL.** Prospective Studies of Dairy Product and Calcium Intakes and Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 7. Dezember 2005;97(23):1768–77.
34. **Vijayvergia N, Denlinger C.** Lifestyle Factors in Cancer Survivorship: Where We Are and Where We Are Headed. *J Pers Med.* 2. Juli 2015;5(3):243–63.
35. **Masko EM, Allott EH, Freedland SJ.** The Relationship Between Nutrition and Prostate Cancer: Is More Always Better? *Eur Urol.* Mai 2013;63(5):810–20.
36. **Lin P-H, Aronson W, Freedland SJ.** Nutrition, dietary interventions and prostate cancer: the latest evidence. *BMC Med.* 2015;13(1):3.
37. **DeCensi A, Puntoni M, Goodwin P, Cazzaniga M, Gennari A, Bonanni B,** u. a. Metformin and Cancer Risk in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Prev Res.* 1. November 2010;3(11):1451–61.
38. **Wright JL, Stanford JL.** Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case–control study. *Cancer Causes Control.* November 2009;20(9):1617–22.
39. **Gathirua-Mwangi WG, Zhang J.** Dietary factors and risk for advanced prostate cancer: *Eur J Cancer Prev.* März 2014;23(2):96–109.
40. **Coussens LM, Werb Z.** Inflammation and cancer. *Nature.* 19. Dezember 2002;420(6917):860–7.
41. **Roberts RO, Bergstralh EJ, Bass SE, Lieber MM, Jacobsen SJ.** Prostatitis as a Risk Factor for Prostate Cancer: *Epidemiology.* Jänner 2004;15(1):93–9.
42. **Daniels NA, Ewing SK, Zmuda JM, Wilt TJ, Bauer DC.** Correlates and prevalence of prostatitis in a large community-based cohort of older men. *Urology.* November 2005;66(5):964–70.
43. **Dennis LK, Lynch CF, Torner JC.** Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology.* 2002;60(1):78–83.

44. **Nakai Y, Nonomura N.** Inflammation and prostate carcinogenesis: Inflammation and prostate cancer. *Int J Urol.* Februar 2013;20(2):150–60.
45. **Dennis LK, Dawson DV, Resnick MI.** Vasectomy and the risk of prostate cancer: a meta-analysis examining vasectomy status, age at vasectomy, and time since vasectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 16. September 2002;5(3):193–203.
46. **Hayes RB, Potters LM, Strickler H, Rabkin C, Pope V, Swanson GM, u. a.** Sexual behaviour, STDs and risks for prostate cancer. *Br J Cancer.* 2000;82(3):718.
47. **Jacobs EJ, Thun MJ, Bain EB, Rodriguez C, Henley SJ, Calle EE.** A Large Cohort Study of Long-Term Daily Use of Adult-Strength Aspirin and Cancer Incidence. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 18. April 2007;99(8):608–15.
48. **Xiang YZ, Xiong H, Cui ZL, Jiang SB, Xia QH, Zhao Y, u. a.** The association between metabolic syndrome and the risk of prostate cancer, high-grade prostate cancer, advanced prostate cancer, prostate cancer-specific mortality and biochemical recurrence. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013;32(9). Verfügbar unter: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1756-9966-32-9.pdf>, zugegriffen am 9.September 2015
49. **Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, u. a.** Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *Cancer.* 15. Jänner 2014;120(2):197–204.
50. **Gong Z, Agalliu I, Lin DW, Stanford JL, Kristal AR.** Cigarette smoking and prostate cancer-specific mortality following diagnosis in middle-aged men. *Cancer Causes Control.* Februar 2008;19(1):25–31.
51. **Honda GD, Bernstein L, Ross RK, Greenland S, Gerkins V, Henderson BE.** Vasectomy, cigarette smoking, and age at first sexual intercourse as risk factors for prostate cancer in middle-aged men. *Br J Cancer.* 1988;57(3):326.
52. **Rodnguez C, Tatham LM, Thun MJ, Calle EE, Heath CW.** Smoking and fatal prostate cancer in a large cohort of adult men. *Am J Epidemiol.* 1997;145(5):466–75.
53. **Kenfield SA.** Smoking and Prostate Cancer Survival and Recurrence. *JAMA.* 22. Juni 2011;305(24):2548.
54. **Chan JM, Van Blarigan EL, Kenfield SA.** What should we tell prostate cancer patients about (secondary) prevention?: *Curr Opin Urol.* Mai 2014;24(3):318–23.
55. **Ngo TC, Lee JJ, Brooks JD, Nolley R, Ferrari M, Presti JC.** Smoking and adverse outcomes at radical prostatectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* August 2013;31(6):749–54.

56. **Gelmann EP, Chia D, Pinsky PF, Andriole GL, Crawford ED, Reding D,** u. a. Relationship of demographic and clinical factors to free and total prostate-specific antigen. *Urology*. 2001;58(4):561–6.
57. **Li J, Thompson T, Joseph DA, Master VA.** Association Between Smoking Status, and Free, Total and Percent Free Prostate Specific Antigen. *J Urol*. April 2012;187(4):1228–33.
58. **Joshu CE, Mondul AM, Meinhold CL, Humphreys EB, Han M, Walsh PC,** u. a. Cigarette Smoking and Prostate Cancer Recurrence After Prostatectomy. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 18. Mai 2011;103(10):835–8.
59. **Watters JL, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Albanes D.** Cigarette Smoking and Prostate Cancer in a Prospective US Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1. September 2009;18(9):2427–35.
60. **Lotufo PA, Lee I-M, Ajani UA, Hennekens CH, Manson JE.** Cigarette smoking and risk of prostate cancer in the physicians' health study (United States). *Int J Cancer*. 2000;87(1):141–4.
61. **Leitzmann MF, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E.** Ejaculation frequency and subsequent risk of prostate cancer. *JAMA*. 7. April 2004;291(13):1578–86.
62. **Giles GG, Severi G, English DR, McCredie MRE, MacInnis R, Boyle P,** u. a. Early growth, adult body size and prostate cancer risk. *Int J Cancer*. 10. Jänner 2003;103(2):241–5.
63. **Möller E, Wilson KM, Batista JL, Mucci LA, Bälter K, Giovannucci E.** Body size across the life course and prostate cancer in the Health Professionals Follow-up Study: Body size and prostate cancer. *Int J Cancer*. 15. Februar 2016;138(4):853–65.
64. **Engeland A, Tretli S, Bjørge T.** Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950 000 Norwegian men. *Br J Cancer*. 6. Oktober 2003;89(7):1237–42.
65. **MacInnis RJ, English DR.** Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control*. Oktober 2006;17(8):989–1003.
66. **Wallström P, Bjartell A, Gullberg B, Olsson H, Wirfält E.** A prospective Swedish study on body size, body composition, diabetes, and prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2. Juni 2009;100(11):1799–805.
67. **Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC.** Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer*. 2007;121(7):1571–8.
68. **Littman AJ, White E, Kristal AR.** Anthropometrics and Prostate Cancer Risk. *Am J Epidemiol*. 2. April 2007;165(11):1271–9.

69. **Zuccolo L, Harris R, Gunnell D, Oliver S, Lane JA, Davis M**, u. a. Height and Prostate Cancer Risk: A Large Nested Case-Control Study (Protect) and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1. September 2008;17(9):2325–36.
70. **Andersson S-O, Wolk A, Bergström R, Adami H-O, Engholm G, Englund A**, u. a. Body Size and Prostate Cancer: A 20-Year Follow-up Study Among 135006 Swedish Construction Workers. *J Natl Cancer Inst.* 5. März 1997;89(5):385–9.
71. **Nilsen TIL, Romundstad PR, Troisi R, Vatten LJ.** Birth size and subsequent risk for prostate cancer: A prospective population-based study in Norway. *Int J Cancer.* 1. März 2005;113(6):1002–4.
72. **Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, van den Brandt PA.** Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2000;151(6):541–9.
73. **Ho T, Gerber L, Aronson WJ, Terris MK, Presti JC, Kane CJ**, u. a. Obesity, Prostate-Specific Antigen Nadir, and Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Biology or Technique? Results from the SEARCH Database. *Eur Urol.* November 2012;62(5):910–6.
74. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/index.html,
zugegriffen am 4. Juni 2016
75. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/gesundheitsdeterminanten/bmi_body_mass_index/025420.html,
zugegriffen am 8. März 2016
76. **Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami H-O.** Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer.* 1. Februar 2001;91(3):421–30.
77. **Baillargeon J.** Obesity, Adipokines, and Prostate Cancer in a Prospective Population-Based Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1. Juli 2006;15(7):1331–5.
78. **Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacobs EJ, Chao A, Thun MJ.** Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(4):345–53.
79. **Porter MP, Stanford JL.** Obesity and the risk of prostate cancer. *The Prostate.* 1. März 2005;62(4):316–21.
80. **Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV**, u. a. Body Mass Index, Weight Change, and Risk of Prostate Cancer in

the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1. Jänner 2007;16(1):63–9.

81. **Cao Y, Ma J.** Body Mass Index, Prostate Cancer-Specific Mortality, and Biochemical Recurrence: a Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila Pa).* 1. April 2011;4(4):486–501.
82. **Discacciati A, Orsini N, Wolk A.** Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer--a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 1. Juli 2012;23(7):1665–71.
83. **Vidal AC, Howard LE, Moreira DM, Castro-Santamaria R, Andriole GL, Freedland SJ.** Obesity Increases the Risk for High-Grade Prostate Cancer: Results from the REDUCE Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1. Dezember 2014;23(12):2936–42.
84. **Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, Bradshaw P, Hernandez J, Basler J, u. a.** The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer.* 1. März 2005;103(5):1092–5.
85. **Allott EH, Masko EM, Freedland SJ.** Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence. *Eur Urol.* Mai 2013;63(5):800–9.
86. **Freedland SJ, Sun L, Kane CJ, Presti Jr JC, Terris MK, Amling CL, u. a.** Obesity and oncological outcome after radical prostatectomy: impact of prostate-specific antigen-based prostate cancer screening: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital and Duke Prostate Center Databases. *BJU Int.* Oktober 2008;102(8):969–74.
87. **Chu DI, De Nunzio C, Gerber L, Thomas J-A, Calloway EE, Albisinni S, u. a.** Predictive value of digital rectal examination for prostate cancer detection is modified by obesity. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* Dezember 2011;14(4):346–53.
88. **Freedland SJ, Platz EA, Presti JC, Aronson WJ, Amling CL, Kane CJ, u. a.** Obesity, Serum Prostate Specific Antigen and Prostate Size: Implications for Prostate Cancer Detection. *J Urol.* Februar 2006;175(2):500–4.
89. **Freedland SJ, Grubb KA, Yiu SK, Nielsen ME, Mangold LA, Isaacs WB, u. a.** Obesity and capsular incision at the time of open retropubic radical prostatectomy. *J Urol.* November 2005;174(5):1798–801.
90. **Kenfield SA, Stampfer MJ, Giovannucci E, Chan JM.** Physical Activity and Survival After Prostate Cancer Diagnosis in the Health Professionals Follow-Up Study. *J Clin Oncol.* 20. Februar 2011;29(6):726–32.
91. **Fryar CD, Chen T, Li X.** Prevalence of uncontrolled risk factors for cardiovascular disease: United States, 1999–2010. *NCHS Data Brief.* 2012;103:1–8.

92. **Allott EH, Howard LE, Cooperberg MR, Kane CJ, Aronson WJ, Terris MK,** u. a. Serum Lipid Profile and Risk of Prostate Cancer Recurrence: Results from the SEARCH Database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1. November 2014;23(11):2349–56.
93. **Platz EA, Till C, Goodman PJ, Parnes HL, Figg WD, Albanes D,** u. a. Men with Low Serum Cholesterol Have a Lower Risk of High-Grade Prostate Cancer in the Placebo Arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1. November 2009;18(11):2807–13.
94. **Mondul AM, Weinstein SJ, Virtamo J, Albanes D.** Serum total and HDL cholesterol and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control.* November 2011;22(11):1545–52.
95. **Shafique K, McLoone P, Qureshi K, Leung H, Hart C, Morrison DS.** Cholesterol and the risk of grade-specific prostate cancer incidence: evidence from two large prospective cohort studies with up to 37 years' follow up. *BMC Cancer.* 2012;12(1):1.
96. **Farwell WR, D'Avolio LW, Scranton RE, Lawler EV, Gaziano JM.** Statins and Prostate Cancer Diagnosis and Grade in a Veterans Population. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 8. Juni 2011;103(11):885–92.
97. **Kang M, Jeong CW, Ku JH, Kwak C, Kim HH.** Hypertriglyceridemia Is a Potential Preoperative Predictor for Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *Deep G, Herausgeber. PLOS ONE.* 24. März 2015;10(3):e0122438.
98. **Park HS, Schoenfeld JD, Mailhot RB, Shive M, Hartman RI, Ogembo R,** u. a. Statins and prostate cancer recurrence following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 1. Juni 2013;24(6):1427–34.
99. **Platz EA, Leitzmann MF, Visvanathan K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC,** u. a. Statin Drugs and Risk of Advanced Prostate Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 20. Dezember 2006;98(24):1819–25.
100. **Jocham D, Miller K.** *Praxis der Urologie in 2 Bänden: Band 1 & 2.* 2. Aufl.; 2003
101. **Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ.** Neuroendocrine differentiation of prostate cancer. *Am J Clin Exp Urol.* 2014;2(4):273–85.
102. **Malik RD, Dakwar G, Hardee ME, Sanfilippo NJ, Rosenkrantz AB, Taneja SS.** Squamous cell carcinoma of the prostate. *Rev Urol.* 2011;13(1):56.
103. **Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA,** u. a. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244–52.

104. http://www.prostata.de/pca_klassifikation.html, zugegriffen am 8. März 2016
105. **Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA.** Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer*. 1. Juli 1992;70(S1):235–53.
106. <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/ProstateSmall.pdf>, zugegriffen am 17. Mai 2016
107. **Wittekind C.** International Union against Cancer. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 7. Aufl., 4., korr. Nachdr. Weinheim: Wiley-Blackwell; 2012. 295 S.
108. **Miller DC, Hafez KS, Stewart A, Montie JE, Wei JT.** Prostate carcinoma presentation, diagnosis, and staging: An update from the National Cancer Data Base. *Cancer*. 15. September 2003;98(6):1169–78.
109. **Adhyam M, Gupta AK.** A Review on the Clinical Utility of PSA in Cancer Prostate. *Indian J Surg Oncol*. Juni 2012;3(2):120–9.
110. **Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG,** u. a. Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men: Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA*. 18. August 1993;270(7):860–4.
111. **DeAntoni EP, David Crawford E, Oesterling JE, Ross CA, Roy Berger E, McLeod DG,** u. a. Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study. *Urology*. August 1996;48(2):234–9.
112. **Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL,** u. a. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2239–46.
113. **Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL,** u. a. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*. Dezember 1994;152(6 Pt 1):2031–6.
114. **Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R,** u. a. Longitudinal Evaluation of Prostate-Specific Antigen Levels in Men With and Without Prostate Disease. *JAMA J Am Med Assoc*. 22. April 1992;267(16):2215–20.
115. **Ballentine Carter H, Partin AW, Luderer AA, Jeffrey Metter E, Landis P, Chan DW,** u. a. Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis. *Urology*. Mai 1997;49(3):379–84.
116. **Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A,** u. a. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance

differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *JAMA*. 20. Mai 1998;279(19):1542–7.

117. **Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ.** Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol*. 1997;157(3):902–6.
118. **Hsu C-Y, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H.** Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - by digital rectal examination or transrectal ultrasonography? *BJU Int*. November 2006;98(5):982–5.
119. **Mitterberger M, Pinggera G-M, Pallwein L, Gradl J, Frauscher F, Bartsch G, u. a.** The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. *BJU Int*. Juli 2007;100(1):47–50.
120. **Smeenge M, Mischl M, Laguna Pes MP, de la Rosette JJMCH, Wijkstra H.** Novel contrast-enhanced ultrasound imaging in prostate cancer. *World J Urol*. Oktober 2011;29(5):581–7.
121. **Hara R, Jo Y, Fujii T, Kondo N, Yokoyama T, Miyaji Y, u. a.** Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. Februar 2008;71(2):191–5.
122. **Shariat SF, Roehrborn CG.** Using biopsy to detect prostate cancer. *Rev Urol*. 2008;10(4):262–80.
123. **Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM.** Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol*. Juli 2001;166(1):86–91; discussion 91–2.
124. **Borboroglu PG, Comer SW, Riffenburgh RH, Amling CL.** Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies. *J Urol*. Jänner 2000;163(1):158–62.
125. **Walz J, Graefen M, Chun FK-H, Erbersdobler A, Haese A, Steuber T, u. a.** High Incidence of Prostate Cancer Detected by Saturation Biopsy after Previous Negative Biopsy Series. *Eur Urol*. September 2006;50(3):498–505.
126. **Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, u. a.** ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. April 2012;22(4):746–57.
127. **Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, u. a.** PI-RADS Prostate Imaging – Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol*. Jänner 2016;69(1):16–40.
128. **Azad GK, Cook GJ.** Multi-technique imaging of bone metastases: spotlight on PET-CT. *Clin Radiol* [Internet]. März 2016 [zitiert 12. April 2016]; Verfügbar unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000992601600088X>

129. <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/szintigraphie.php>,
zugegriffen am 12. April 2016
130. <https://www.krebsinformationsdienst.de/untersuchung/pet-technik.php>
Krebsinformationsdienst PET/CT, zugegriffen am 12. Mai 2016
131. **Mohler JL, Kantoff PW, Armstrong AJ, Bahnson RR, Cohen M, D'Amico AV**, u. a. Prostate cancer, version 2.2014. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. Mai 2014;12(5):686–718.
132. **Beheshti M, Haim S, Zakavi R, Steinmair M, Waldenberger P, Kunit T**, u. a. Impact of 18F-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. Juni 2013;54(6):833–40.
133. **Deutsche Gesellschaft für Urologie**. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie; 2014.
134. **D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz S**, u. a. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 16. September 1998;280(11):969–74.
135. **Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G**. Laparoscopic Radical Prostatectomy for Localized Prostate Cancer: A Systematic Review of Comparative Studies. J Urol. Juni 2006;175(6):2011–7.
136. **Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C**, u. a. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364(18):1708–17.
137. **Bill-Axelson A, Holmberg L, Filen F, Ruutu M, Garmo H, Busch C**, u. a. Radical Prostatectomy Versus Watchful Waiting in Localized Prostate Cancer: the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 Randomized Trial. JNCI J Natl Cancer Inst. 20. August 2008;100(16):1144–54.
138. **Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N**, u. a. Do margins matter) The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. J Urol. September 2005;174(3):903–7.
139. **Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N**, u. a. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. Eur Urol. März 2012;61(3):480–7.
140. **Schmelz HU, Sparwasser C, Weidner W, Schmelz-Sparwasser-Weidner**. Facharztwissen Urologie: differenzierte Diagnostik und Therapie. Heidelberg: Springer Medizin; 2006. 735 S.

141. http://www.prostata.de/pca_strahlentherapie.html, zugegriffen am 8. März 2016
142. **Vargas C, Fryer A, Mahajan C, Indelicato D, Horne D, Chellini A**, u. a. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. März 2008;70(3):744–51.
143. **Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA**, u. a. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1. Oktober 2007;69(2):444–53.
144. **Sheets NC, Goldin GH, Meyer A-M, Wu Y, Chang Y, Stürmer T**, u. a. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 18. April 2012;307(15):1611–20.
145. **Graefen M, Ahyai S, Heuer R, Salomon G, Schlomm T, Isbarn H**, u. a. Aktive Überwachung des Prostatakarzinoms. *Urol.* März 2008;47(3):261–9.
146. **Parker C.** Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2004;5(2):101–6.
147. <https://www.prias-project.org/uploads/pdfs/zakkaartv5.pdf>, zugegriffen am 12. April 2016
148. http://www.prostata.de/pca_lokaetherapie.html, zugegriffen am 12. April 2016
149. **Wörmann B, Wolff JM.** Die systemische Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms. *Urol.* Februar 2010;49(2):221–7.
150. http://www.prostata.de/pca_prostatakrebstherapie.html, zugegriffen am 12. April 2016
151. <http://h1707126.stratoserver.net/kup/pdf/8829.pdf>, zugegriffen am 19. Februar 2016
152. **Scher HI, Fizazi K, Saad F, Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES**, u. a. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med.* 27. September 2012;367(13):1187–97.
153. **Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L**, u. a. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 25. Jänner 2016;
154. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002513/WC500151157.pdf, zugegriffen am 23. Mai 2016
155. http://www.fachinfo.de/pdf/013267Fachinformation.de_Zytiga, zugegriffen am 23. Mai 2016

156. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002018/WC500104767.pdf, zugegriffen am 23. Mai 2016
157. **de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I**, u. a. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet Lond Engl.* 2. Oktober 2010;376(9747):1147–54.
158. <https://www.gesundheitsinformation.de/radium-223-dichlorid-xofigo-bei-fortgeschrittenem.2679.de.html>, zugegriffen am 23. Mai 2016
159. **Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B**, u. a. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 7. Jänner 2012;379(9810):39–46.
160. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002173/WC500110385.pdf, zugegriffen am 13. Mai 2016
161. **Rauchenwald M, Sedlmayer F, Leitha T, Zielinski C, Hörtl W**. Das biochemische Rezidiv beim Prostatakarzinom. *J Für Urol Urogynäkologie.* 2010;17(2):6–11.
162. **Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC**. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* August 1997;6(8):557–63.
163. **Hsing AW, Deng J, Sesterhenn IA, Mostofi FK, Stanczyk FZ, Benichou J**, u. a. Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* Dezember 2000;9(12):1335–41.
164. **Severson RK, Grove JS, Nomura AM, Stemmermann GN**. Body mass and prostatic cancer: a prospective study. *BMJ.* 17. September 1988;297(6650):713–5.
165. **Mondul AM, Clipp SL, Helzlsouer KJ, Platz EA**. Association between plasma total cholesterol concentration and incident prostate cancer in the CLUE II cohort. *Cancer Causes Control.* Jänner 2010;21(1):61–8.
166. **Jacobs EJ, Stevens VL, Newton CC, Gapstur SM**. Plasma total, LDL, and HDL cholesterol and risk of aggressive prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Causes Control.* August 2012;23(8):1289–96.
167. **Bull CJ, Bonilla C, Holly JMP, Perks CM, Davies N, Haycock P**, u. a. Blood lipids and prostate cancer: a Mendelian randomization analysis. *Cancer Med.* 19. März 2016;

